

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 51

**Contribution à l'Étude
du Passage de Solutions Anesthésiques locales
à travers les Membranes inertes**
(Influence de l'acide qui salifie les bases alcaloïdiques)

THÈSE
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 1940

PAR

André FIEYRE

JURY { MM. GORIS, *Président.*
MASCRÉ, *Professeur.*
RÉGNIER, *Maître de Conférences.*

PARIS
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1940

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 51

**Contribution à l'Étude
du Passage de Solutions Anesthésiques locales
à travers les Membranes inertes**
(Influence de l'acide qui salifie les bases alcaloïdiques)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1940

PAR

André FIEYRE

JURY { MM. GORIS, *Président.*
MASCRÉ, *Professeur.*
RÉGNIER, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
N... , *Assesseur*,
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, O. ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
PICON, ✱, ☉ I.	Physique.
MASCRÉ, ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, ☉ I.	Botanique générale.
N...	Chimie analytique.



Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. ✱, ☉ I. — GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I, DELÉPINE, O. ✱, ☉ I, et LEBEAU, O. ✱, ☉ I,
Membres de l'Institut.
PERROT, C. ✱, ☉ I, COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I, BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.
et TASSILLY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

FLEURY, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDEL, ✱, ☉ I.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
RÉGNIER, ☉ I.	Bactériologie.
CHARONNAT, ☉ I.	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT, ☉ A.	Pharmacie galénique et Biologie végétale.
VALETTE, ☉ A.	Histoire naturelle.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, ☉ A, trav. pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, ☉ A, trav. pratiq. de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS.	Micrographie.
CORRIEZ, ☉ A.	Physique.
DAVID.	Microbiologie.
GUILLOT.	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A

A MA FEMME

A MA MERE ET A MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORIS

Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Paris
Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
et Hospices civils de Paris

*Qui me fait l'honneur de présider cette
thèse, en hommage respectueux et recon-
naissant.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MASCRÉ

Professeur de Matière médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-Chef des Hôpitaux

*Qui a bien voulu faire partie de mon
jury, en témoignage de respectueuse gra-
titude.*

A MONSIEUR J. RÉGNIER

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-Chef des Hôpitaux

*A qui je dois le sujet de cette thèse, et
qui n'a cessé de me guider de ses conseils.*

*Témoignage de sincère dévouement et de
respectueuse reconnaissance.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'Étude du Passage de Solutions Anesthésiques locales à travers les Membranes inertes

INTRODUCTION

M. J. Régnier, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, a pu mettre en évidence dans ces dernières années le rôle primordial joué dans l'action des anesthésiques locaux par l'acide salifiant la base alcaloïdique.

A la suite de ces premières constatations faites avec R. David (55) en opérant sur la terminaison nerveuse de la cornée du lapin, il put retrouver ces mêmes faits avec divers collaborateurs sur différents organes vivants, animaux ou végétaux.

Ainsi J. Régnier a constaté le même phénomène avec A. Quevauviller (59-60) en étudiant, sur les nerfs moteurs et sensitifs de la grenouille, les variations de l'excitabilité (chronaxie et rhéobase) de ces tissus ; avec R. David et R. Sitri en recherchant la suppression du réflexe produit par le pincement des nageoires caudale et dorsale de l'épinoche.

Avec la collaboration de S. Lambin et E. Szollosi (58) il a montré que la nature de l'acide, salifiant la base, agit dans une certaine proportion sur la toxicité des différents sels pour la souris.

Puis effectuant des essais pharmacodynamiques sur la cellule végétale, d'une part, sur *Elodea canadensis* avec R. David et S. Bazin (56), d'autre part, sur les filaments d'*Ascoïdea rubescens* (Hemiascomycètes) avec A. Quevau-

viller (62), J. Régnier a trouvé encore le même ordre d'activité des différents sels de cocaïne.

Le fait ayant été confirmé par ces diverses recherches, il essaya de trouver une explication à ce phénomène et confia à certains de ses élèves des recherches physico-chimiques : ainsi un de nos camarades J. Guénin étudia le gonflement de la gélatine et d'autres gels en présence de ces solutions alcaloïdiques (32).

Pour notre part, lorsque M. J. Régnier voulut bien nous confier un sujet de travail, il nous chargea plus particulièrement de l'étude des phénomènes de passage à travers des membranes inertes.

Dans le travail que nous présentons ici, nous avons donc envisagé les points suivants :

Tout d'abord nous avons étudié les phénomènes de passage à travers les membranes de cellophane en faisant varier les différents facteurs susceptibles de les influencer : durée du passage, concentration du sel, addition de NaCl, variation du pH, variation de la température, variation de l'épaisseur de la membrane.

Dans un deuxième temps, ayant adopté les conditions optima, nous avons comparé les vitesses de passage de solutions de la base novocaïne (ou paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol), salifiée avec des acides différents.

Enfin, nous avons effectué des essais identiques en faisant varier la base anesthésique locale et en conservant le même acide (chlorhydrate).

On trouvera dans notre travail ci-dessous :

Dans un premier chapitre, les données bibliographiques relatives au problème des passages à travers les membranes.

Dans un deuxième chapitre, les essais préliminaires destinés à la mise au point de notre technique expérimentale.

Dans un troisième chapitre, les essais que nous avons réalisés, d'une part avec les solutions de divers sels du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, d'autre part avec les chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales.

Enfin, dans un dernier et quatrième chapitre, on trouvera la discussion de nos résultats et les conclusions générales.

Avant de passer à l'exposé de ces recherches expérimentales, nous tenons à remercier très respectueusement M. le Professeur Goris, qui a bien voulu nous inscrire dans son laboratoire, et qui, au cours de nos études pharmaceutiques, nous a honoré de son précieux enseignement. Pour avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse, qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respect et de notre vive gratitude.

Nous exprimons également nos sincères remerciements et notre reconnaissance pour son enseignement à M. le Professeur Mascré qui a accepté d'être membre de notre jury.

Nous devons le sujet de cette thèse à M. J. Régnier, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, Pharmacien-chef des Hôpitaux de Paris, qui nous a fait l'honneur de nous recevoir dans son laboratoire et de nous associer à ses travaux. Il n'a jamais cessé de nous guider de ses conseils et nous n'oublierons jamais la grande bienveillance qu'il a eue à notre égard. Nous nous faisons une joie et un devoir de lui adresser l'expression de notre affection la plus respectueuse et la plus profonde.

Nous n'oublierons pas notre camarade A. Quevauviller, Pharmacien supérieur, Licencié ès sciences, qui nous a constamment aidé au cours de notre travail, et nous l'assurons de toute notre gratitude.

Enfin, Mlle S. Lambin, Docteur ès sciences, Assistante à la Faculté de Pharmacie, voudra bien croire en nos sentiments amicaux et reconnaissants, et nos camarades du Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré sont assurés de notre très sincère amitié.

CHAPITRE I

Données bibliographiques.

L'étude du passage des bases anesthésiques locales à travers les membranes inertes nous a amené à rechercher les conditions expérimentales les plus favorables pour opérer. Dans de tels essais, il importe en effet de définir exactement les différents facteurs qui interviennent pour modifier ces conditions de passage et qui peuvent être inhérents soit aux conditions extérieures de l'essai, soit à la membrane elle-même, soit à la solution étudiée.

A. En ce qui concerne les conditions extérieures, le pH et la température exercent une influence nette sur la perméabilité des membranes.

En effet Michaëlis (43,44) a montré l'influence du pH sur les membranes de gélatine en constatant par des mesures potentiométriques que du côté acide du point isoélectrique se produit un passage plus facile des anions, alors que du côté alcalin le même phénomène se produit pour les cations.

En 1925, Mommsen (45) a trouvé, en mesurant la vitesse de passage des électrolytes à travers des membranes de parchemin que la réaction exerce une influence nette sur le passage des ions. Ainsi le passage des anions s'accroît avec le pH et inversement.

Enfin Hrynakowski (35) a montré que la concentration des ions H de solutions de chlorures divers influence la

vitesse de diffusion de l'ion Cl à travers les membranes de collodion.

Etudiant la perméabilité du protoplasma vivant, à différentes températures, Van Rysselberghe (65) a observé que les cellules végétales se colorent plus fortement sous l'influence du bleu de méthylène lorsque la température s'élève.

De même M. W. Homes (34) a montré que la pénétration du bleu de méthylène dans les algues n'est pas affectée par la lumière, mais que, par contre, la vitesse de pénétration et le pouvoir d'accumulation augmentent avec la température.

B. En ce qui concerne la membrane elle-même, la perméabilité dépend évidemment en premier lieu de la grandeur des pores de la membrane.

Nous citerons les recherches de Collander en 1926 (16) sur le passage des substances non conductrices et des substances faiblement dissociées. En utilisant l'observation de la perméabilité très faible des membranes de collodion plus ou moins desséchées, selon la technique de Brown, il a constaté que la perméabilité de ces membranes dépend du diamètre des pores.

Les expériences de Zsigmondy (72) sur la perméabilité des filtres ultrafins d'acétate de cellulose pour les substances colorantes ont établi le même fait.

Mais à côté de cette action purement mécanique de la membrane, qui fonctionne comme un filtre, il faut considérer l'influence du gonflement.

Risse (64) a constaté que la perméabilité par diverses substances dépend du degré de gonflement de la membrane.

En 1928, Anselmino (3) a montré que le parcours se trouve augmenté par l'accroissement en épaisseur que produit le gonflement de la membrane de gélatine.

Donc l'accroissement de la perméabilité sous l'effet du gonflement de la membrane peut être contrebalancé par l'augmentation du chemin à parcourir.

Il faut envisager l'influence permanente d'autres facteurs,

et plus particulièrement la charge électrique des membranes qui semble jouer le plus grand rôle dans les phénomènes de perméabilité.

*Charge électrique des membranes.
Perméabilité sélective aux ions.*

Il ressort des travaux exposés ci-dessous que des membranes chargées négativement diminuent la mobilité des ions négatifs, et que des membranes chargées positivement exercent la même action sur les ions positifs. Donc suivant le signe de sa charge électrique, la membrane présente une perméabilité sélective pour les différents ions.

Michaëlis (43) a étudié la perméabilité aux ions des membranes de collodion complètement desséchées, totalement imperméables pour les sucres mais encore perméables pour l'urée, et il a constaté, en déterminant les différences de potentiel produites par ces membranes entre les anneaux des chaînes de concentration d'un même sel, que la solution la plus diluée portait régulièrement une charge positive plus grande que la solution la plus concentrée. Il fallait donc en conclure que la membrane est, en même temps, relativement perméable aux cations, mais totalement imperméable aux anions ; ce qui devait être attribué à la charge négative de la membrane.

Mond et Hoffmann en 1928 (46, 47) ont vérifié cette conception, en chargeant positivement la membrane de collodion par addition d'un colorant basique Rhodamine B et ont constaté qu'une telle membrane présentait une perméabilité sélective aux anions.

Michaëlis en 1925 (43) avait de nouveau confirmé sa théorie en travaillant sur des membranes de peaux de pommes chargées négativement, et ses résultats sont comparables à ceux obtenus par Mestrezat et Garreau (40, 41, 42). Ces auteurs, en utilisant différentes membranes, ont trouvé qu'il se produisait une accélération considérable de la diffusion de certains sels quand on les dialysait contre une solution de NaCl au lieu d'utiliser l'eau distillée. On peut expliquer

ce phénomène par un échange d'ions Cl' , qui diffusent très vite.

Fujita (24, 25, 26) a utilisé, dans ses recherches, des membranes de gélatine, substance ampholyte, dont il modifiait la charge en les plaçant entre deux solutions d'acétate de soude, de concentrations différentes ; et en modifiant la réaction de ces solutions par addition d'acide acétique, il constata que si la gélatine prenait une charge positive ($\text{pH} < 4,7$) les anions passaient plus facilement, alors que si cette substance prenait une charge négative ($\text{pH} > 4,7$) la perméabilité sélective s'exerçait en faveur des cations.

Ces différents auteurs ont donc fait la même constatation à savoir que les membranes exercent une perméabilité sélective pour les ions de signe opposé à leur charge électrique.

A la suite de recherches, souvent même antérieures à celles de ces auteurs étrangers, plusieurs savants français ont mis en évidence le même phénomène :

Ainsi, A. M. Chanoz montre dans ses travaux (9, 10) que les membranes qu'il a étudiées modifient les vitesses relatives des anions et des cations, et, de plus que la polarité ne résulte pas exclusivement de la réaction des liquides séparés par la membrane.

Un autre Français, P. Girard (29, 30) a montré que les membranes inertes sont le siège d'un certain état de polarisation, par adsorption, sur les faces et dans les pores capillaires des parois, des charges électriques apportées par les ions H^+ ou OH^- , et il a démontré la perméabilité sélective pour les ions.

Enfin, Mlle Choucroun (12, 13, 14, 15) en travaillant sur des membranes de charges parfaitement définies, a démontré en 1923 que l'électrisation de la paroi est le facteur déterminant de la polarisation et que celle-ci est d'autant plus grande que le calibre des pores est plus petit. En utilisant des diaphragmes à parois positives (gelées acides) ou à parois négatives (gelées alcalines) elle a pu également montrer la perméabilité sélective.

Pour expliquer la nature de cette charge électrique, plu-

sieurs auteurs comme P. Girard, admettent la théorie de J. Perrin (49), à savoir que la charge des membranes inertes dépend d'une électrisation de contact, la réaction du milieu exerçant une influence décisive.

Bethe et Toropoff (5) en examinant la modification de la concentration ionique produite par les membranes sous l'influence du courant électrique, sont arrivés à la même conception, que la charge des membranes se fait par adsorption à l'intérieur des pores.

Pour Lœb (39) au contraire, le signe de la charge est dans une large mesure indépendant de la réaction du milieu : la charge minima se trouverait au voisinage de la neutralité, mais elle serait négative, et varierait toujours dans le sens négatif.

Nous n'avons pas épuisé la liste assez longue de tous les facteurs qui exercent leur influence sur la perméabilité des membranes, et il faut envisager encore :

a) la présence, d'après Tinker (69), d'une couche d'eau tapissant les pores très étroits ;

b) l'hydratation des molécules et des ions.

Suivant la théorie de Michaëlis, la charge de l'ion lui-même doit provoquer une fixation électrostatique des molécules d'eau qui l'entourent, ce qui doit produire un retard du passage de l'ion.

Ce même phénomène a été constaté par Otto Blüh (7) et Schmengler (66) explique le fait que les acides aminés traversent plus lentement les membranes de collodion, à cause de leur nature ampholytique et parce que le champ électrique à la surface de la molécule détermine l'hydratation de celle-ci.

D'après des travaux récents, pour expliquer le changement de perméabilité des membranes de cellophane produit sous l'influence des électrolytes, H. L. White, B. Monaghan et Fr. Urban (71) rappellent que d'après Brukner, Manegold et Hofmann, le changement de perméabilité peut être conditionné par la variation d'épaisseur de la couche

orientée des dipôles de l'eau, qui sont fixés aux parois des pores par les forces électriques ;

c) la diminution de l'hydratation de la membrane, constatée par Friedmann et Shearer (23) en étudiant la diffusion de l'urée dans les gels de gélatine ;

d) la modification des colloïdes de la membrane, montrée par Anselmino (3) sur les membranes de gélose ;

e) le glissement plus ou moins facilité au contact de molécules tensio-actives tapissantes bien ou mal orientées. Ce fait, comme l'indique W. Kopaczewski (37) avait été déjà constaté en 1878 par Emile Duclaux (17). Puis Brinkmann et V. Szent-Gyorgyi (8) en étudiant la perméabilité de l'hémoglobine à travers des membranes de collodion, confirmèrent ce point de vue, et démontrèrent que l'action des substances tensio-actives s'explique par une modification des forces d'interface qui jouent à l'intérieur des pores de la membrane ;

f) Le vieillissement exerce une influence inégale sur les membranes. Pour Bigelow et Gemberling (6) la perméabilité des membranes de collodion serait fortement diminuée au bout de plusieurs semaines.

Enfin, Anselmino a montré en 1928 (4) que la narcose produirait un rétrécissement des pores de la membrane par adsorption du narcotique. D'autres auteurs auraient constaté une augmentation de la perméabilité.

Nous n'insisterons pas davantage sur toutes les données bibliographiques relatives à ces différentes questions, qui sont exposées dans l'ouvrage de E. Gellhorn et J. Régnier intitulé : *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*.

C. Il nous reste à examiner maintenant l'influence du facteur solution dans les phénomènes de perméabilité. Ce facteur a de l'importance puisque nous avons entrepris ce travail dans le but d'étudier le comportement différent des solutions de diverses bases anesthésiques locales dans leur vitesse de passage.

Rappelons que différents auteurs : Overton, Ruhland, Trondle et surtout Oscar Gros (31) soutiennent la théorie suivante :

Quand une solution aqueuse d'un sel d'alcaloïde se trouve en présence d'une cellule vivante, seule agit la base alcaloïde libérée par hydrolyse du sel. L'acide ne servirait qu'à permettre la dissolution dans l'eau de l'alcaloïde.

Cette théorie est en accord avec l'hypothèse de Meyer-Overton, de l'existence d'une couche lipoïdique à la surface de la cellule, et en effet seule la base alcaloïdique est nettement soluble dans les lipoïdes.

Comme conséquence, les activités anesthésiques s'ordonnent selon le degré d'hydrolyse des sels.

Plusieurs auteurs ont étudié le passage d'anesthésiques locaux sur des membranes lipoïdiques et ils ont obtenu des résultats qui viennent à l'appui de cette théorie :

E. Fourneau a étudié le passage de divers anesthésiques locaux à travers des membranes de collodion riciné, additionnées ou non de lécithine et de cholestérine.

Avec la collaboration de Fouard (20) d'une part, de Vulquin (22) d'autre part, il a apporté des résultats qui semblent concorder avec la théorie lipoïdique de la narcose. En particulier il a trouvé que seuls les hypnotiques et les sédatifs passent en quantité appréciable à travers le collodion riciné à 3 %. La morphine et les anesthésiques locaux ne passent qu'en solution dans l'eau chargée de CO_2 , et parmi les anesthésiques locaux, c'est la stovaïne qui traverse le plus facilement les membranes.

R. Thieulin en 1920 (68) a confirmé les résultats de Fourneau en étudiant la perméabilité sur des sacs de collodion contenant de l'huile de ricin et de la lécithine pour différents anesthésiques locaux : il a constaté que la cocaïne, la stovaïne, la syncaïne traversent ces membranes, malgré qu'elles soient imperméables pour NaCl . D'après Thieulin, la syncaïne traverse la membrane d'autant mieux que l'acide du sel est plus faible. Les sels d'alcaloïdes formés avec les acides les plus faibles sont fortement décomposés

par hydrolyse, et il pense que seule la base passe à travers la membrane par suite de son affinité pour les lipoïdes.

Dans le même ordre d'idées, Sivadjan (67) en introduisant dans des sacs de collodion riciné, des sels ou des complexes de sels facilement hydrolysés, avec au moins un ion miscible aux lipoïdes, a constaté en choisissant l'acide acétique, très soluble dans l'huile de ricin, que plus les sels sont facilement hydrolysables, plus leur élimination à travers la membrane est importante.

Fourneau et Samdeahl (21) ont trouvé qu'en fixant des fonctions alcooliques aux chaînes latérales de la pipérazine, la molécule pouvait traverser les sacs de collodion ricinés et acquérait des propriétés anesthésiques locales.

Sivadjan (67) a fait la même constatation sur un groupe d'anesthésiques locaux dérivés de la quinoléine décrits par Fourneau.

D'après ces résultats, il semblerait qu'il existe une relation entre la quantité d'un anesthésique qui traverse une membrane et son pouvoir anesthésique.

Travaux de J. Régnier et de ses collaborateurs.

Mais à côté de la théorie d'O. Gros suivant laquelle la base alcaloïdique, libérée par hydrolyse du sel, agit seule sur la cellule, J. Régnier a montré que l'action de la base anesthésique est différente suivant l'acide qui la salifie.

J. Régnier et R. David (52) étudièrent la destruction du chlorhydrate de cocaïne par la chaleur et le vieillissement, et ils constatèrent le fait suivant : certaines solutions tamponnées avec le phosphate de sodium présentent après chauffage un pouvoir anesthésique faible, alors que c'est le contraire pour les solutions préparées avec l'acétate de sodium, dans les mêmes conditions, le pH étant le même dans les deux cas.

Ils en conclurent que l'acide du sel tampon joue un rôle important sur le pouvoir anesthésique.

Ces différents sels furent essayés sur la cornée du lapin,

suivant la technique de J. Régner (51). Ils préparèrent des solutions de divers sels de cocaïne, renfermant la même quantité de base pour un volume donné. Et ils réglèrent toutes ces solutions à même $\text{pH} = 4$.

D'après les résultats ils constatèrent que la même quantité de base cocaïne présente une activité différente suivant l'acide qui la salifie et que cette différence d'activité est indépendante du pH . Ainsi la même quantité de base cocaïne à $\text{pH} = 4$, qui salifiée par ClH , a une valeur de 1, n'a plus qu'une valeur de 0,2 lorsqu'elle est salifiée par l'acide citrique, et atteint la valeur 12 lorsqu'elle est salifiée par l'acide phénylacétique, ce qui représente, si l'on considère les deux extrêmes, une multiplication par 60 de la force anesthésique.

La mise en évidence de ce nouveau fait montre que la force de l'acide n'est pas seule en cause comme le voudrait la théorie d'Oscar Gros. Les activités anesthésiques ne s'ordonnent pas selon le degré d'hydrolyse des sels ; la base anesthésique n'est donc pas la seule partie active.

Avec la collaboration de R. Delange, R. Régner et R. David (57) poursuivirent leurs travaux sur des sels de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol, et ils ont obtenu des résultats comparables à ceux trouvés avec la cocaïne : l'action de la base anesthésique est différente suivant l'acide qui la salifie.

D'autres recherches effectuées sur des tissus animaux et végétaux divers, dont nous avons déjà parlé, confirmèrent ces constatations, et J. Régner, ainsi, a montré que si la base reste bien le support indiscuté de l'action pharmacodynamique, l'acide salifiant la base joue un rôle extrêmement important, et exerce une influence prépondérante dans la période de pénétration ou dans la période de fixation dans la cellule.

Il estime finalement, et c'est le fait important, que le sel pénètre dans son entier.

Cette conception nouvelle diffère donc nettement de la théorie classique.

Notons que conformément à cette conception, d'anciens travaux avaient déjà montré des changements de perméabilité en faisant varier l'acide salifiant une base minérale :

En 1891, Hofmeister (33), en étudiant le gonflement de la gélatine, avait constaté des différences suivant l'anion combiné à une même base alcaline et établi que ces sels s'ordonnent en activité décroissante dans l'ordre suivant : sulfocyanure, iodure > chlorate > nitrate > chlorure > acétate, sulfate > citrate, tartrate.

Deux autres auteurs, Ostwald en 1906 (48), et Martin Fischer en 1908 (18, 49) étudiant l'action des acides sur le gonflement de la gélatine, constatèrent de même que la nature de l'acide joue un rôle primordial.

CHAPITRE II

Techniques suivies. Essais préliminaires.

Nous ne pouvions entreprendre cette étude du problème des passages à travers les membranes de cellophane sans établir auparavant nos méthodes de travail. Il était nécessaire de faire une étude systématique des dosages utilisés pour des solutions de sels du para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Nous trouverons dans ce deuxième Chapitre les techniques suivies pour ces dosages, la description des membranes de cellophane utilisées au cours de ce travail, et dans ce que nous appelons les essais préliminaires, l'influence de différents facteurs qui interviennent pour modifier la dialyse du chlorhydrate de novocaïne à travers la cellophane : concentration de la solution, durée de l'expérience, addition de NaCl, d'HCl, de NaOH, variation de la température, épaisseur de la membrane.

Membranes de cellophane.

Des cellophanes, de même qualité, mais d'épaisseurs diverses, ont été mises en expérience :

Cellophanes : n° 300, à 30 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm. 02 ; n° 400, à 40 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm. 03 ; n° 600, à 60 gr. au mètre carré, ayant une épais-

seur, approximative, de 0 mm. 04 ; n° 1200, à 120 gr. au mètre carré ; n° 1800, à 180 gr. au mètre carré.

Caractéristiques :

C'est un hydrate de cellulose régénéré de la viscosse, qui comporte habituellement : 12 % de glycérine pure ; 7 à 8 % d'eau suivant l'humidité relative de l'atmosphère, le reste de cellulose pure, sauf 0,2 à 0,3 % de matières minérales après calcination, dont les traces de soufre (soit 0,05 % environ).

La porosité de la cellophane est très faible, puisque le diamètre des pores est de l'ordre du centième de micron.

La cellophane, avec toutes les propriétés de la cellulose pure est imperméable aux graisses, aux huiles, hydrocarbures, est perméable aux cristalloïdes et laisse diffuser toutes les solutions aqueuses ou miscibles à l'eau.

Techniques de dosage de la novocaïne base.

La novocaïne est le premier nom déposé du chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, dont la formule est la suivante :



Pour effectuer les dosages de la novocaïne base, nous avons utilisé : soit la méthode colorimétrique de Chéramy (11) qui est une réaction spécifique de la novocaïne, réaction classique de diazotation, puis de copulation avec un phénol ; soit la méthode volumétrique indiquée par Abildgaard et Chou (1,2) dont le principe est le suivant : on déplace la base par du carbonate de soude, on épuise avec un mélange d'alcool isopropylique et de chloroforme, on recueille cette solution extractive et on y ajoute un excès d'acide titré, excès que l'on titre par une solution basique titrée.

En pratique ce dosage est conduit de la façon suivante :

Dans une ampoule à décantation d'une contenance de 80 cm³ environ, on introduit une quantité de solution cor-

respondant à peu près à 0 gr. 10 du sel. On ajoute dans l'ampoule 20 cm³ du mélange alcool-isopropylique (1 partie) chloroforme (3 parties), puis 10 cm³ d'une solution environ décimale de carbonate de sodium cristallisé. On agite, puis on sépare la solution extractive renfermant la novocaïne-base ; on recommence encore deux fois l'agitation et la séparation avec 20 cm³ du mélange chloroforme-alcool-isopropylique. On réunit finalement toutes les solutions extractives dans une seconde ampoule à décantation de 100 cm³ environ. On ajoute alors dans cette dernière, 10 cm³ de ClH N/10 exactement titrés, et on agite quelques minutes. Après séparation des couches aqueuse et chloromique, on élimine le solvant et on titre la liqueur acide par la soude N/10, ce qui permet de connaître la quantité de ClH saturé par la base novocaïne contenue dans l'échantillon.

Pour ce dernier titrage l'indicateur le plus favorable est un mélange de rouge de méthyle et de bleu de méthylène (à 1 ‰) en proportions telles que le mélange soit violet-rouge ; en milieu acide l'indicateur est violet et il vire « à la goutte » au vert, en milieu alcalin.

La quantité de base contenue dans la prise d'essai est obtenue en multipliant la différence trouvée en centimètres cubes entre l'acide et la base N/10 par 0,0236 gr. ; on a ainsi en grammes le poids de base contenue dans la prise d'essai. Pour avoir la quantité de chlorhydrate de la base, on multiplie par 0,02725 gr.

Pour doser l'acide, nous agissons de la façon suivante : au lieu de déplacer la base par du carbonate de sodium en cristaux par exemple nous utilisons une solution titrée de ce sel. Après séparation des couches chloroformiques on titre le CO³Na², qui n'a pas été saturé par l'acide libéré de la base, à l'aide d'acide chlorhydrique titré N/10, en présence d'hélianthine. Un essai préliminaire nous a donné pour le chlorhydrate une erreur ne dépassant pas 2 %.

Le dosage montre que pour une quantité de chlorhydrate de novocaïne correspondant à 0,10 gr , on doit avoir

$n = 3 \text{ cm}^3$ 66, n étant la différence entre les 10 cm^3 de ClH N/10 et les $N \text{ cm}^3$ de NaOH N/10.

Nous avons fait plusieurs essais préliminaires de ce dosage avec des solutions de chlorhydrate de novocaïne étalonnées, et nous avons acquis la certitude que les résultats trouvés étaient suffisamment exacts pour nos expériences, l'erreur ne dépassant pas 2%.

Etude systématique du dosage colorimétrique des solutions de sels de novocaïne par la méthode de P. Chéramy (11).

Nous avons fait cette étude systématique pour connaître les limites d'utilisation de ce dosage dans nos expériences.

Pour cela, nous avons préparé une solution de chlorhydrate de novocaïne titrée à 1 gr. ‰. Et à partir de cette solution, par dilutions successives nous avons obtenu des solutions à :

1/10.000 (0,01 ‰) ; 5/10.000 (0,05 ‰) ; 10/10.000 (0,1 ‰) ; 15/10.000 (0,15 ‰) ; 20/10.000 (0,2 ‰) ; 25/10.000 (0,25 ‰) ; 30/10.000 (0,3 ‰) ; 40/10.000 (0,4 ‰) ; 50/10.000 (0,5 ‰).

Ensuite sur 1 cm^3 de chacune de ces solutions, nous avons fait la réaction de Chéramy. Pour exécuter cette réaction on acidifie 1 cm^3 de chaque solution par 1 goutte de ClH 1 20°, on diazote avec 1 cm^3 d'une solution de nitrite de sodium à 1 ‰, puis on copule le diazo ainsi obtenu à un phénol en solution alcaline. Pour cette dernière opération nous utilisons la solution indiquée par Chéramy, c'est à-dire 10 cm^3 de solution de carbonate de sodium à 10 ‰ renfermant 0,50 ‰ de gaïacol sulfonate de potassium. Et nous comparons au colorimètre.

1° Nous avons constaté que la teinte rouge orangé de Chéramy ne reste invariable que durant quelques heures, deux à trois heures environ.

2° Que le dosage est possible pour des concentrations allant de quelques milligrammes à 0 gr. 25 pour cent. Pour les doses plus fortes nous avons constaté, qu'en opérant comme nous l'avons indiqué, le dosage donne une erreur systématique à partir de 0 gr. 25 pour cent environ.

Des dosages témoins par la méthode d'Abildgaard (1, 2) en fournissent la preuve (tableau I).

TABLEAU I

Expériences	Quantités de chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthyl-aminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base (technique d'Abildgaard)							Quantités de chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthyl-aminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base (technique de Chéramy)						
	1 heure	3 heures	5 heures	8 heures	10 heures	12 heures	27 heures	1 heure	3 heures	5 heures	8 heures	10 heures	12 heures	14 heures
Tube G . .	0,03	0,09	0,14	0,21	0,25	0,27	0,47	0,03	0,09	0,136	0,204	0,25	0,31	0,42

Pour les doses très faibles, et pour diminuer l'erreur relative, nous pourrions diluer la solution étalon au $1/10^e$.

Dans ces conditions, nous pourrions utiliser la méthode colorimétrique de 0 à 0 gr. 25 %, doses pour lesquelles dans certaines conditions d'expériences, un autre dosage est impossible ; et pour des concentrations supérieures à 0 gr. 25 % (voir la courbe n° 1) nous avons pensé utiliser le dosage volumétrique mis au point par Abildgaard (1) et que les vérifications de Fouraud ont montré ne pas excéder 1 à 2 % d'erreur relative.

Dans ces conditions, quel est le volume de liquide minimum à prélever pour pouvoir faire le dosage d'Abildgaard.

Nous admettons pour rendre les erreurs négligeables, que n ne doit pas être inférieur à 0 cm³ 5, ce qui représente :

$$0,02725 \times 0,5 = 0 \text{ gr. } 0,0136 \text{ de chlorhydrate de novocaïne.}$$

Lorsque la concentration est arrivée à 0 gr. 25 %, le nombre de cm³ qui conviennent à 0 gr. 0136 (0,014 pour simplifier) est :

$$\frac{100 \times 0,014}{0,25} = 5 \text{ cm}^3.$$

Pendant la mise au point de notre méthode de travail, nous avons constaté que les résultats, s'ils varient très légèrement d'une expérience à l'autre, concordent entièrement dans une même série d'expériences qui comprend quatre essais simultanés (voir le tableau II).

TABLEAU II

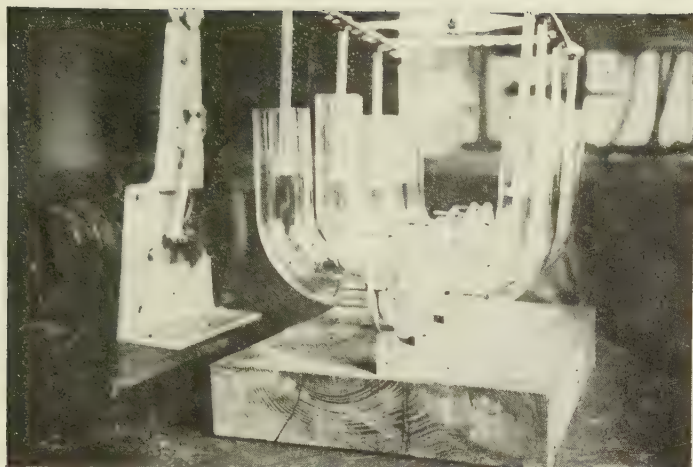
Expériences	Heures des prélèvements	Quantités de chlorhydrate de <i>paraaminobenzoyle</i> diéthylaminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base (technique de Chéramy)			
		tube G n° 1	tube G n° 2	tube G n° 3	tube G n° 4
16 septembre 1938	1 heure	0,26	0,028	0,028	0,03
	2 heures	0,05	0,051	0,058	0,053
	3 heures	0,083	0,09	0,1	0,1
	4 heures	0,142	0,142	0,152	0,156
6 octobre 1938	1 heure	0,03	0,028	0,025	0,029
	3 heures	0,1	0,094	0,094	0,1
	5 heures	0,15	0,157	0,157	0,158

De plus, dans les conditions indiquées ci-dessus, les deux méthodes de dosage de la novocaïne base donnent des résultats comparables dans une même série d'expériences (voir le tableau III).

TABLEAU III

Expériences	Quantités de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base (technique d'Abildgaard)						Quantités de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base (technique de Chéramy)						Quantités de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base (Technique Charpentier-Volhard)					
	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.	8 h.	9 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.	8 h.	9 h.	1 h.	3 h.	5 h.	7 h.	8 h.	9 h.
16 octobre 1938																		
Tube G. . . .	0,03	0,09	0,154		0,204		0,029	0,087	0,148		0,208		0,028	0,081	0,136		0,204	
Tube D. . . .													0,970	0,913	0,858		0,816	
19 octobre 1938																		
Tube G. . . .	0,036	0,09	0,144	0,193			0,03	0,09	0,140				0,036	0,086	0,149	0,190		
Tube D. . . .	0,962	0,917	0,881	0,827									0,967	0,951	0,912	0,858		
26 octobre 1938																		
Tube G. . . .	0,036	0,08	0,136			0,22	0,036	0,09	0,144			0,22	0,032	0,082	0,136			0,227
Tube D. . . .	0,962	0,917	0,872			0,803							0,967	0,913	0,885			0,808

Ces constatations confirment la nécessité de ne comparer que les résultats d'expériences faites simultanément ; nous verrons plus loin que tous les essais constituant un groupe doivent être effectués en même temps, au même endroit et avec les mêmes matières, de telle sorte que soient éliminées la plus grande partie des erreurs dues à l'influence des conditions extérieures.



Description et montage du dialyseur.

L'appareil est constitué par un tube en U en verre pyrex, d'un diamètre intérieur de 3 cm. et d'une capacité totale de 400 cm³, dont la partie médiane est traversée par une membrane de cellophane. L'étanchéité du système est assurée par un serrage à vis de la membrane entre les extrémités rodées des parties horizontales des deux demi-tubes. L'appareil de serrage, métallique, permet également de fixer le dispositif sur un support de bois. Quatre appareils semblables sont placés côte à côte, parallèlement, sur le même support. Huit agitateurs de verre, à extrémités aplaties, suspendus à un cadre métallique commun, mû par un moteur électrique, agitent verticalement, au même rythme régulier, à raison de 120 à 130 mouvements par minute, le contenu des 8 branches des 4 tubes en U.

F. Vlès a constaté, qu'au point de vue expérimental, il faut agiter tout le temps 2 solutions en contact pour avoir de bons résultats (70).

Ainsi, pouvons-nous comparer entre eux les résultats donnés par 4 expériences simultanées, effectuées dans les mêmes conditions extérieures, notamment de température.

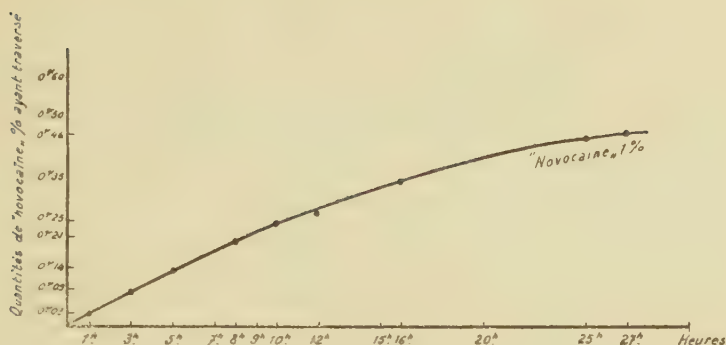
Conditions modifiant la dialyse du chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Nous allons étudier successivement l'influence qu'exercent, sur le passage du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylamino-éthanol la durée de l'expérience, la concentration de la solution, l'addition de NaCl, d'HCl, de Na OH, la variation de la température et l'épaisseur de la membrane.

a) *Influence de la durée de l'expérience sur le passage du chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la membrane de cellophane N° 400 (40 gr. au mètre carré).*

100 cm³ de solution à 1 %, dans l'eau distillée, sont placés dans la branche droite (tube D) de chacun des appareils. Dans les branches gauches (tube G) sont placés 100 cm³ d'eau distillée. Les agitateurs sont mis en action et, à des heures fixées, des prélèvements sont effectués des deux côtés et servent au titrage de la base et à celui de l'acide (chlore). Le premier de ces dosages est effectué par la méthode volumétrique d'Abildgaard (1), le second effectué par la méthode classique de Charpentier-Volhard.

Dans le tableau suivant (tableau 4) sont présentés, en fonction du temps, les résultats obtenus au cours de quatre essais. Ces résultats, qu'ils soient calculés à partir des poids de base, ou qu'ils le soient à partir des poids de chlore, sont exprimés en chlorhydrate de la base, aussi voit-on de suite, si le poids de chlore trouvé expérimentalement correspond ou non, moléculairement, au poids de base trouvé expérimentalement.



COURBE 1.

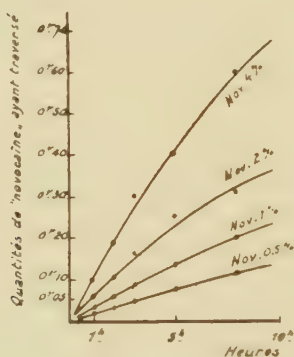
b) *Influence de la concentration sur le passage du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la membrane de cellophane n° 400.*

Quatre solutions, de titre croissant, de « novocaïne » préparées dans l'eau distillée, à 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. et 4 gr. %, sont placées, à la quantité de 100 cm³, dans les branches droites des appareils, et mises en opposition avec 100 cm³ d'eau distillée, placées dans les branches gauches. La réaction de ces solutions est réglée à pH = 5,3. Pour diminuer le volume des prélèvements, et faire simultanément quatre expériences complètes, on utilise, pour le dosage de la base, la méthode colorimétrique de P. Chéramy (11).

Dans le tableau 5, nous présentons les résultats obtenus au cours de deux essais pour chaque concentration, les prélèvements étant faits dans le tube G ; ces résultats, exprimés en chlorhydrate, correspondent donc à la quantité de base ayant traversé la membrane.

TABLEAU V

Heures des prélèvements	Quantité de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base, présents dans le tube G (technique de Chéramy)							
	0 gr. 50 %		1 gr. %		2 gr. %		4 gr. %	
	I	II	I	II	I	II	I	II
1.....	0,016	0,016	0,029	0,030	0,050	0,050	0,089	0,100
2.....	0,030	»	0,050	»	0,100	»	0,185	»
3.....	0,045	0,043	0,087	0,090	0,166	0,150	0,295	0,280
5.....	0,068	0,063	0,138	0,140	0,250	0,220	0,400	0,420
8.....	0,110	0,110	0,208	0,209	0,300	0,310	0,600	0,600



COURBE 2.

Conclusions. — Des chiffres présentés dans les tableaux précédents et des courbes qui les traduisent on peut tirer les déductions suivantes :

1^o Les deux techniques de dosage de la base (Abildgaard, tableau 4; Chéramy, (tableau 5) donnent des résultats réguliers et parfaitement comparables entre eux.

2^o La somme des poids de chlorhydrate, trouvés dans les deux tubes correspondants (tableau 4) donne un poids très voisin de 1 gr. Il y a donc, au moins dans les premières

heures, très peu de perte de substance par adsorption sur les parois ou sur la cellophane, ou très peu de perte du solvant par évaporation.

3^o Les résultats obtenus (tableau 4) dans les différentes expériences, sont très voisins les uns des autres. Ils ne dépendent donc pas de façon aussi intense des variations des conditions extérieures (température) que ceux des essais de diffusion libre de J. Régnier et A. Quevauviller (63) que nous présentons dans le troisième chapitre.

4^o La comparaison des poids de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (tableau 4), obtenus tant à partir des quantités de base, qu'à partir des quantités de chlore, montre une similitude telle qu'elle ne peut s'expliquer que par le passage concomitant, et en proportions équivalentes de la base et du chlore. Il est donc probable que c'est la molécule entière qui passe. Mais peut-être il y a-t-il en même temps passage d'ions en quantités équivalentes du fait de la loi de neutralité électrique ? En tout cas, si le passage se fait sous forme d'ions, il ne semble pas que la charge électrique de la membrane elle-même crée un obstacle au passage de l'un des ions que nous avons dosés, ce qui semble contraire à un certain nombre de faits connus mais peut s'expliquer par le fait que la dialyse est faite contre l'eau distillée.

Rappelons, en effet, que, par suite de la charge des membranes, de quelque origine qu'elle soit, se produisent, au passage des ions, des retards ou même des arrêts de certains d'entre eux. C'est ainsi que d'après Michaëlis (43, 44) des membranes chargées négativement diminuent la mobilité des ions négatifs et que des membranes chargées positivement exercent la même action sur les ions positifs. A côté des travaux de l'auteur précédent, et de ceux d'autres auteurs étrangers : Mond et Hoffmann (46, 47), Fujita (24, 25, 26), il faut citer les recherches, souvent même antérieures, de savants français : Chanoz (9), Girard (29), Mlle Choucroun (12).

De plus, rappelons que si l'on cherche à faire dialyser contre l'eau distillée des ions provenant de la dissociation

d'une même molécule, et si l'un des deux, soit par suite de sa charge, soit par suite de sa masse, ne peut pas traverser la membrane, l'autre, par suite des nécessités de la neutralité électrique, se trouve lui-même immobilisé. Ce phénomène constaté d'abord par Ostwald (48), a été retrouvé et étudié depuis par d'autres auteurs parmi lesquels Mestrezat et Garreau (40, 41, 42).

5° La courbe qui exprime les quantités de novocaïne ayant traversé (notamment expérience IV du tableau 4) est tout à fait régulière, elle tend peu à peu vers un maximum qui semble être atteint au deuxième jour. Le passage très accentué dans les premières heures se ralentit normalement, de façon régulière, lorsque les quantités présentes dans les deux branches de l'appareil tendent à s'égaliser.

6° Le passage à travers la membrane est comme on pouvait s'y attendre, d'autant plus important que la concentration dans le tube D est plus forte au départ (tableau 5).

Après avoir étudié, suivant la technique exposée, l'influence qu'exercent, sur le passage du chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, la durée du passage et la concentration, il était nécessaire d'étudier, par la même technique et sur le même sel, l'influence qu'exercent d'autres modifications soit de la solution, soit de la membrane.

c) Influence de l'addition de quantités diverses de NaCl à la solution de chlorhydrate du paraaminobenzoyl-diéthylaminoéthanol sur son passage à travers la membrane de cellophane n° 400 (40 gr. au mètre carré).

Le tableau 6 suivant montre, en fonction du temps et pour des quantités croissantes de NaCl, le passage de la base dans le tube G, le dosage étant fait, ainsi que pour les expériences suivantes, par la technique de Chéramy, sauf pour les temps de passage les plus longs (huit heures) où l'on employait la technique d'Abildgaard.

Pour faciliter les comparaisons, les chiffres sont, là encore, et pour les tableaux suivants, exprimés en chlorhydrate de la base.

Remarque : Il est normal que le Cl Na n'influence pas le dosage colorimétrique, puisque ce sel se forme dans la réaction de Chéramy elle-même.

TABEAU VI

*Solutions de chlorhydrate
du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. %
additionnées des quantités suivantes, pour 100,
de chlorure de sodium (tube D) :*

Quantités pour 100 passées dans le tube G après	0 gr.	0 gr. 005	0 gr. 01	0 gr. 05	0 gr. 10	0 gr. 25	0 gr. 50	1 gr.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
50 minutes...	0,029	»	»	0,027	0,020	»	»	»
1 heure....	0,037	0,034	0,031	0,029	»	0,020	0,020	0,020
3 heures...	0,11	0,09	0,09	0,08	0,08	0,07	0,07	0,07
5 heures...	0,16	0,14	0,14	0,125	0,120	0,11	0,11	0,11
8 heures...	0,24	»	»	»	»	0,17	0,16	0,16

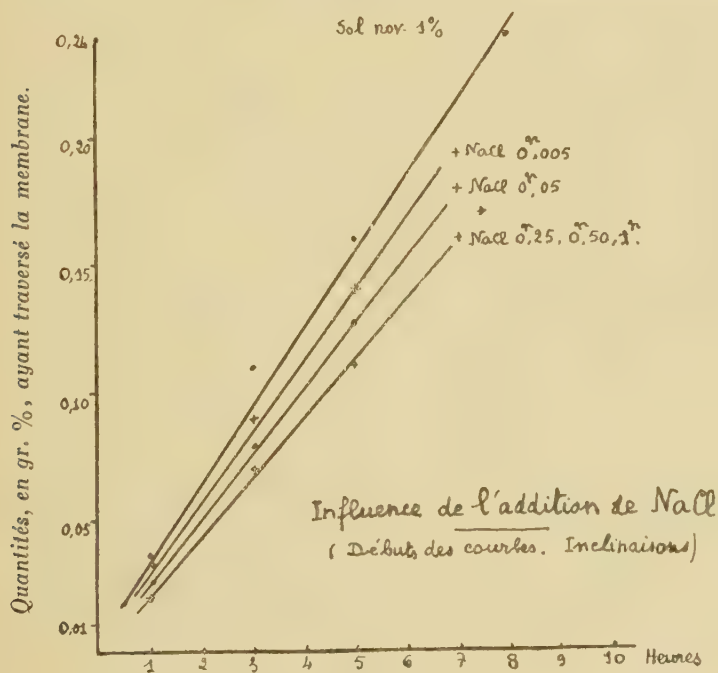


FIG. 1.

d) Influence des variations du pH.

Parmi d'autres auteurs, Mommsen (45), étudiant l'influence du pH, a trouvé, en mesurant la vitesse de passage des électrolytes sur des membranes de parchemin, que le passage des anions s'accroît avec le pH, et inversement.

Nous avons essayé de voir qu'elle était l'influence du pH; après avoir étudié la dialyse du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, à travers la membrane de cellophane n° 400, à pH uniforme et à concentration variable, nous avons fait cette étude à concentration uniforme mais à pH variable.

La solution de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. % préparée dans l'eau distillée de pH: 5,6, présente un pH voisin de 5,3 (échelle de Michaëlis); l'addition fractionnée d'HCl ou de NaOH nous a permis de faire varier ce pH.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau 7 et portés sur la figure 2.

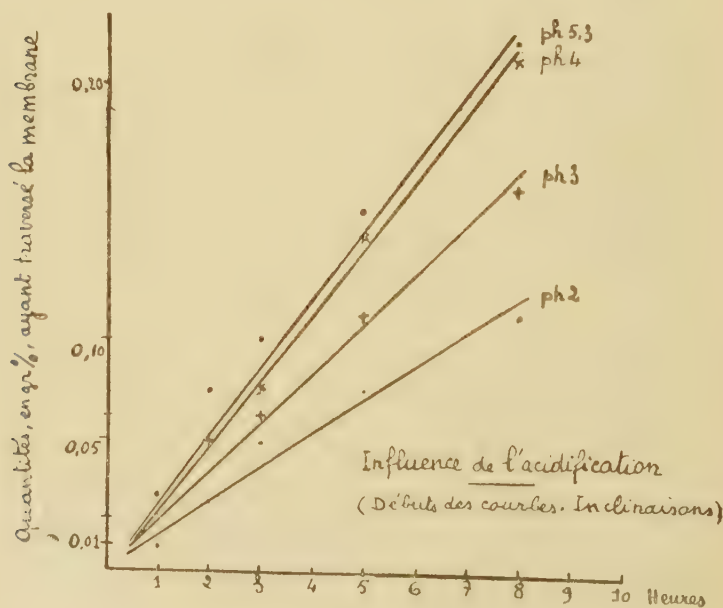


Fig. 2.

TABLEAU VII.

Solutions de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. %, portées, par additions d'HCl ou de NaOH, aux pH suivants (tube D) :

Passage dans le tube G après	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 5,3	pH 6	pH 7	pH 8
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
1 heure.....	0,01	0,02	0,02	0,03	»	0,03	0,03	0,02
2 heures....	0,028	0,05	»	»	0,07	»	»	»
3 heures....	0,05	0,06	0,08	0,09	0,10	0,10	0,09	0,07
5 heures....	0,08	0,11	0,14	0,15	0,15	0,15	0,13	0,13
8 heures....	0,11	0,16	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21

e) *Influence de la température (avec la membrane de cellophane n° 400).*

Etudiant les phénomènes d'osmoses anormales, Dutrochet avait observé que la température de l'essai joue un grand rôle.

Van Rysselberghe (65) étudiant la perméabilité du protoplasma vivant à différentes températures, a constaté que les cellules végétales se colorent plus fortement sous l'influence du bleu de méthylène lorsque la température s'élève.

De même M. W. Homes (34) a montré que la pénétration du bleu de méthylène dans les algues n'est pas affectée par la lumière, mais par contre la vitesse de pénétration et le pouvoir d'accumulation augmentent avec la température.

La température exerce donc une influence nette sur la perméabilité. Il était nécessaire d'en faire l'étude.

Nous avons porté l'ensemble des appareils à différentes températures :

1° à 1°, ou 2° par contact avec la glace, en plongeant le tube à dialyse dans une cuve en zinc contenant de la glace pilée;

2° à 40°, en plongeant le tube à dialyse dans une cuve en zinc contenant de l'eau maintenue à cette température par un thermostat;

3° à 20°, la température intermédiaire qui est, pour un jour choisi, celle du laboratoire.

Les prélèvements en volume (1 cm³) sont tous ramenés à la température de 20°, et nous dosons la base par la technique colorimétrique de Chéramy (11).

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau 8 et portés sur la figure 3.

TABLEAU VIII
*Solutions de chlorhydrate
du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. %,
portées à diverses températures (tube D) :*

Passage dans le tube G	1 à 2°	20°	40°
	gr.	gr.	gr.
Après 1 heure	0,013	0,03	0,04
Après 3 heures	0,03	0,10	0,13
Après 5 heures	0,06	0,15	0,20

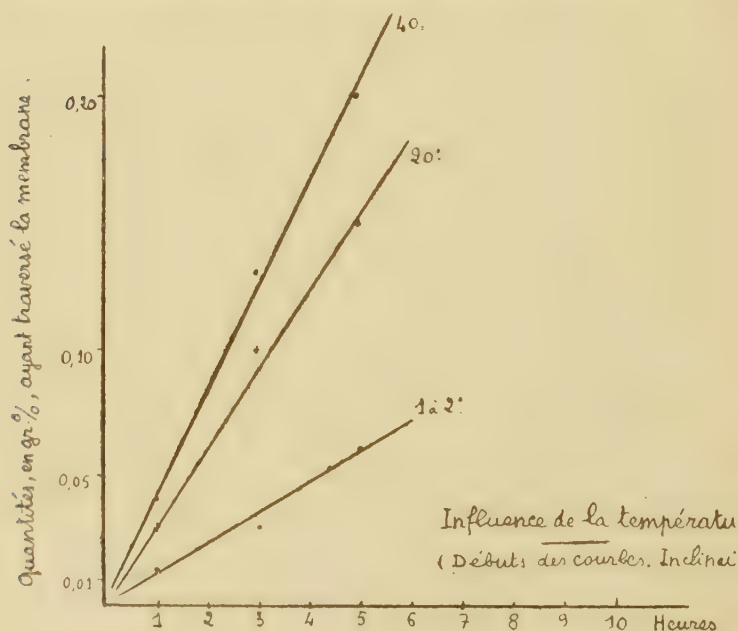


FIG. 3.

f) *Influence de l'épaisseur de la cellophane.*

Des cellophanes, de même qualité, mais d'épaisseurs diverses ont été mises en expérience :

Cellophanes : n° 300, à 30 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm. 02 ; n° 400, à 40 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm. 03 ; n° 600, à 60 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm. 04 ; n° 1200, à 120 gr. au mètre carré ; n° 1800, à 180 gr. au mètre carré.

En opérant suivant la technique déjà exposée, nous faisons des prélèvements à heures fixées, dans les tubes G, et nous dosons la base suivant la technique de Chéramy (11).

Nous avons exprimé les résultats obtenus dans le tableau 9.

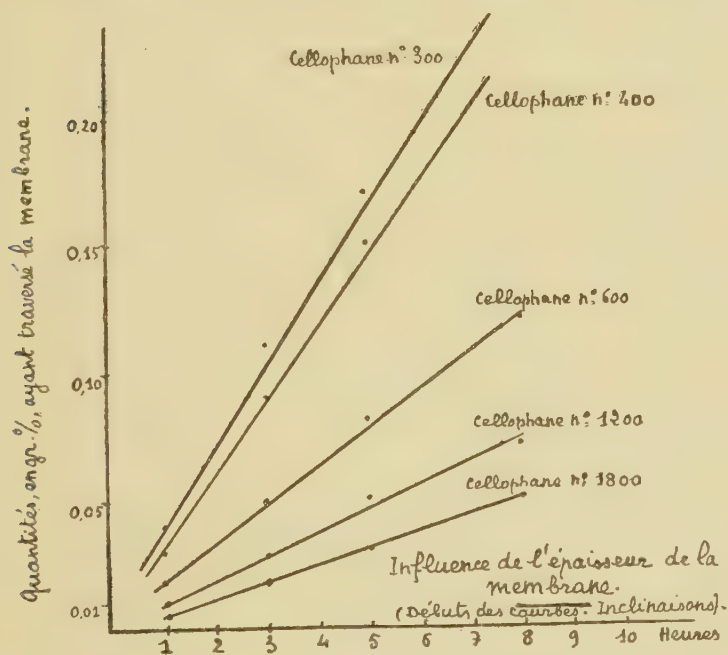


FIG. 4.

TABLEAU IX

*Solutions de chlorhydrate
du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 % (tube D)
en présence de cellophanes d'épaisseurs diverses :*

Passage dans le tube G.	Cellophanes				
	N° 300	N° 400	N° 600	N° 1.200	N° 1.800
	gr.		gr.	gr.	gr.
Après 1 heure.....	0,04	0,03	0,018	0,010	0,005
Après 3 heures.....	0,11	0,09	0,05	0,028	0,016
Après 5 heures.....	0,17	0,15	0,08	0,05	0,03
Après 8 heures.....	0,25	0,21	0,12	0,07	0,05

Conclusions. — De l'ensemble des résultats présentés dans les tableaux précédents et des courbes qui les expriment, nous pouvons tirer les déductions suivantes :

1. Si l'on considère les additions de NaCl et de HCl, toutes substances très ionisées, on peut admettre que leur apport supplémentaire d'ions Cl est susceptible de faire reculer l'ionisation propre du chlorhydrate de la base alcaloïdique. Il est probable qu'il en est bien ainsi, soit que le phénomène se passe par simple équilibre entre les molécules du chlorhydrate et les ions de ce sel, soit qu'il se produise, par double détente, en reconstituant l'acide chlorhydrique fourni par hydrolyse du chlorhydrate et par là en diminuant cette hydrolyse elle-même.

Quoi qu'il en soit, l'addition de NaCl diminue nettement la quantité de base ayant traversé.

Rappelons à ce sujet que Martin Fischer (18,19), étudiant les gonflements sur gélatine, montra que l'addition de sels neutres à des solutions acides ou basiques diminue le gonflement, l'abaissement étant fonction de la concentration en sels.

De même l'addition d'HCl diminue nettement la quantité de base ayant traversé ; si nous admettons le recul d'ionisa-

tion, il semble donc qu'on puisse conclure que les molécules passent bien, mais qu'elles passent moins vite que les ions.

Si l'on considère, maintenant, l'addition de NaOH, elle se traduit, à première vue, par une libération de la base alcaloïdique. Or, aux pH : 6,7 et 8 le passage de la base est sensiblement le même, du moins à la huitième heure, qu'aux pH normaux 5-5,3. Il semble donc qu'on puisse conclure que la base libre passe aussi facilement, ou presque, que la base salifiée. En tout cas, elle ne passe pas plus facilement. Nous ne trouvons donc pas, dans ces essais, l'explication du fait constaté par J. Régnier, sur l'anesthésie de la cornée du lapin par le chlorhydrate de cocaïne (50) d'après lequel l'activité pharmacodynamique d'un anesthésique local (novocaïne ou cocaïne) est augmentée par l'alcalinisation.

Il faut, pour terminer cet examen, bien se rendre compte que toutes ces considérations ne sont valables qu'en première approximation. Nous ignorons, en effet, le rôle joué, par l'addition de NaCl, HCl, NaOH, sur l'hydratation des molécules et des ions, hydratation qui peut jouer un si grand rôle dans les phénomènes de passage ; nous ignorons également le rôle que peuvent jouer les substances ajoutées, simplement par le fait qu'elles donnent naissance à des ions très mobiles. Nous n'avons pas tenu compte des phénomènes chimiques que, par exemple, la soude peut produire sur l'alcaloïde (saponification). Enfin, nous avons supposé implicitement (supposition totalement insoutenable dans le cas d'autres membranes, par exemple vivantes ou faites de substances retirées de cellules vivantes) que non seulement NaCl, mais encore HCl et NaOH ne modifiaient pas la texture de la membrane.

2. L'élévation de la température augmente nettement le passage. Cette augmentation est plus grande de 2° à 20° que de 20° à 40°.

3. L'épaisseur de la cellophane joue un rôle important. Plus l'épaisseur est grande, plus la vitesse de passage est ralentie.

Cette constatation, qui coïncide avec celles déjà faites par Anselmino (3) dans l'étude du gonflement des membranes de gélatine, montre que, dans les phénomènes de passage à travers les membranes, il faut considérer non seulement le diamètre des pores, mais également la longueur du chemin à parcourir.

Conclusion.

Nous avons étudié dans ce deuxième Chapitre, l'influence de certains facteurs sur la dialyse du chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la membrane de cellophane.

Des résultats obtenus nous avons tiré les conclusions suivantes :

1. Les deux techniques de dosage de la novocaïne base (Chéramy et Abildgaard) donnent des résultats comparables entre eux.

2. Etudiant l'influence de la durée du passage, nous avons constaté que c'est la molécule en entier qui passe, en proportion équivalentes de la base et du chlore. Ce résultat doit être rapproché des constatations faites par J. Régnier qui a montré que le sel pénètre dans son entier dans la cellule.

3. Nous avons montré que la vitesse de passage à travers la membrane de cellophane augmente avec la concentration de la solution.

4. L'addition de quantités diverses de NaCl à la solution du chlorhydrate de novocaïne, diminue nettement la quantité de base ayant traversé, ce qui s'explique probablement par un recul d'ionisation du chlorhydrate de la base alcaloïdique.

5. Etudiant l'influence du pH, l'addition d'HCl diminue la vitesse de passage de la base, mais l'action de NaOH est moins nette ; de toute façon la libération de la base

alcaloïdique n'explique pas le fait constaté par J. Régner (50) d'après lequel l'activité pharmacodynamique d'un anesthésique local est augmentée par l'alcalinisation.

6. L'élévation de température augmente la vitesse de passage.

7. L'épaisseur de la membrane diminue la vitesse de passage.

Avant de terminer ce deuxième Chapitre, il est intéressant de rappeler que J. Guenin, dans sa thèse sur le gonflement des gels en présence de solutions alcaloïdiques (32), a montré que le gonflement augmente en fonction de la concentration des solutions et en fonction de la température, et varie avec le pH. De plus, étudiant la pénétration du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol dans la gélatine, il a constaté que la solution toute entière est absorbée, donc que le sel tout entier est absorbé sans qu'il y ait prépondérance de l'un des constituants sur l'autre.

CHAPITRE III

Etude comparative de la perméabilité de la membrane de Cellophane en présence de solutions de différents sels de diverses bases anesthésiques locales.

Nous avons étudié dans le deuxième Chapitre, où la technique a été exposée, l'influence qu'exercent, sur le passage du chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, les diverses conditions expérimentales (durée du passage, concentration du sel, addition de NaCl, variation du pH, variation de la température, variation de l'épaisseur de la membrane).

Nous abordons maintenant le point essentiel de notre travail et nous diviserons ce troisième Chapitre en trois parties :

A) Dans une première partie, nous examinons le problème de la comparaison des rapidités de passage de la base novocaïne à partir de divers sels.

B) Dans une deuxième partie, nous décrivons les essais de diffusion libre de J. Régnier et A. Quevauviller (63), qui ont donné des résultats comparables à ceux que nous avons trouvés dans l'étude des vitesses de passage des divers sels du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

C) Dans une troisième partie, nous faisons l'étude comparative des rapidités de passage des chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales.

Nous pouvons aborder maintenant le problème de la comparaison des rapidités de passage de la base novocaïne à partir des divers sels.

*A. — Influence de l'acide combiné
au paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur le passage
de cette base à travers une membrane de cellophane.*

La solution de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. pour cent contenant 0 gr. 866 pour cent de base, nous avons préparé des solutions, de différents sels :

benzoate,
phénylacétate,
phénylpropionate,
salicylate,
isobutyrate,
tartrate,
citrate,
gluconate,

contenant la même proportion de base. Tous les sels utilisés sont parfaitement cristallisés, sauf le gluconate. Ce sont des sels neutres, sauf le tartrate, qui est le sel acide, et le citrate qui est le sel dibasique, monoacide.

Dans une première série d'expériences, ces solutions, équivalentes en base, ont été amenées, lorsque c'était nécessaire, au pH uniforme 4,9-5,0 par addition de l'acide correspondant au sel.

Dans une deuxième série d'essais, pour éviter des modifications de tension superficielle, étudiées par J. Régner et R. David (54), les pH des solutions n'ont pas été modifiés.

Dans ces expériences, la température du laboratoire était 19°-20°, le nombre des agitations des deux côtés de la membrane était 120 à 130 par minute, et on utilisait la membrane de cellophane n° 400, à 40 gr. au mètre carré.

Le dosage de la base, ayant passé dans le tube G, était

effectué par la technique colorimétrique de Chéramy, sauf pour les quantités plus grandes (passage à la huitième heure) où était employée la technique d'Abildgaard.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants (tableaux 10 et 11) et exprimés en quantités, en gramme par 100 cm³, de base ayant passé à travers la membrane, donc présente dans le tube G.

TABLEAU X

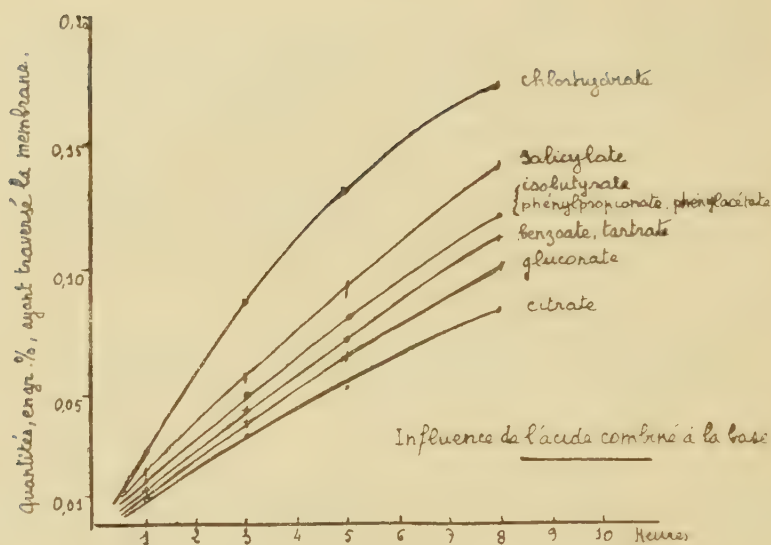
*Solutions de sels
de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, à 0 gr. 866
de base pour 100, pH uniformisé 4,9-5,0 (tube D)*

Quantités pour 100 en gramme, de base passées dans le tube G :	Chlorhydrate poids moléculaire : 272,5	Benzoate poids moléculaire : 358	Phénylacétate poids moléculaire : 372	Phénylpropionate poids moléculaire : 386	Salicylate poids moléculaire : 374	Isobutyrate poids moléculaire : 324	Tartrate poids moléculaire : 386	Citrate poids moléculaire : 664	Gluconate poids moléculaire : 432
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Après 1 heure.....	0,028	0,013	0,017	0,017	0,020	0,019	0,012	0,011	0,012
Après 3 heures.....	0,086	0,044	0,052	0,049	0,055	0,051	0,045	0,034	0,041
Après 5 heures.....	0,13	0,066	0,084	0,078	0,090	0,081	0,070	0,053	0,068
Après 8 heures.....	0,17	0,112	0,121	0,121	0,138	0,121	0,112	0,084	0,103

TABLEAU XI

*Solutions de sels
de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, à 0 gr. 866
de base pour 100, pH non uniformisé (tube D).*

Quantités pour 100 en gramme, de base passées dans le tube G :	Chlorhydrate pH : 5,3	Benzoate pH : 4,9	Phénylacétate pH : 6,3	Phénylpropionate pH : 6,7	Salicylate pH : 4,9	Isobutyrate pH : 6,3	Tartrate pH : 4,9	Citrate pH : 5	Gluconate pH : 5,1
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Après 1 heure.....	0,028	0,014	0,017	0,017	0,018	0,017	0,012	0,011	0,012
Après 3 heures.....	0,084	0,045	0,055	0,055	0,055	0,055	0,043	0,031	0,039
Après 5 heures.....	0,129	0,068	0,086	0,086	0,086	0,086	0,069	0,048	0,067
Après 8 heures.....	0,18	0,11	0,12	0,12	0,13	0,12	0,11	0,081	0,10



COURBE 3.

Conclusions. — Des résultats ainsi obtenus nous pouvons tirer les déductions suivantes :

1. A partir des différentes solutions salines et bien qu'elles soient équivalentes en base, cette base passe avec des vitesses différentes à travers la membrane.

Les mêmes résultats sont trouvés, que les pH soient uniformisés ou non. Il est vrai que les pH normaux des diverses solutions se trouvent dans une zone (4,9 à 6,8) où la variation du pH n'exerce pas d'influence sensible, ainsi que nous l'avons constaté précédemment.

2. Si nous ordonnons les différents sels, en allant du passage le plus rapide au plus lent, nous trouvons l'ordre suivant :

Chlorhydrate, salicylate, phénylpropionate, phénylacetate, isobutyrate, benzoate, tartrate, gluconate, citrate.

3. Si nous rapprochons la rapidité de passage de la grandeur des poids moléculaires des sels, nous constatons que les seules variations de cette caractéristique ne permettent pas d'expliquer l'ordre cité précédemment.

C'est ainsi que pour le salicylate (p. m. 374) la base passe plus rapidement que pour le benzoate (p. m. 358) et l'isobutyrate (p. m. 324), et que pour le phénylpropionate, bien que ce sel ait le même poids moléculaire que le tartrate (386), la base passe plus vite que pour ce dernier.

Il est intéressant de comparer ces conclusions avec celles présentées par Thieulin (68) qui, lui, a opéré sur des sacs de collodion riciné et lécithiné. L'auteur a constaté que la syncaïne (ou novocaïne) traverse d'autant mieux la membrane que l'acide du sel est plus faible. Ainsi, tandis que le chlorhydrate de syncaïne, en solution à 1 p. 100 ne passe qu'au taux de 1 mgr., il passe 24 mgr. de l'acétate et même 49 mgr. du borate. Pour cet auteur, c'est une question d'hydrolyse du sel et de passage de la base seule. Pour nous, comme nous l'avons déjà montré pour le chlorhydrate, c'est vraisemblablement la molécule entière, ou les ions dans les proportions moléculaires qui passent.

La constitution particulière de l'acide joue donc un rôle primordial. Les sels, formés d'acides ayant des groupements alcooliques ou des groupements acides supplémentaires ne permettent qu'un passage particulièrement ralenti.

4. Nous retrouvons, ici, les trois groupes de sels souvent signalés dans les recherches de J. Régnier et de ses collaborateurs :

- a) chlorhydrate ;
- b) benzoate, phénylacétate, phénylpropionate, isobutyrate.
- c) tartrate, citrate, gluconate.

Il est à noter que Von Kuthy (38), étudiant le gonflement de la gélatine sous l'influence des sels de sodium, avait obtenu une série où l'on retrouve des groupes de sels analogues. Cette série s'ordonne ainsi :

Citrate < tartrate < sulfate < acétate < formiate < propionate < butyrate < valérienate < chlorure < nitrite < capronate < benzosulfonate < nitrate < cinnamylate < phénylacétate < benzoate < phénylpropionate.

Nous voyons, de plus, que, conformément aux résultats trouvés dans les essais de diffusion libre (63), le sel de l'acide minéral occupe encore ici une place privilégiée, qui ne cadre pas avec celle, intermédiaire, qu'il occupe dans les essais physiologiques. Rappelons, en effet, que, du point de vue de l'activité pharmacodynamique (essais sur la cornée du lapin, sur les fibres nerveuses sensibles et motrices de la grenouille, sur « *Ascoidea rubescens* », sur « *Elodea canadensis* ») (56, 60, 62), les trois groupes de sels s'ordonnent de la façon suivante : phénylpropionate, benzoate > chlorhydrate > citrate, gluconate.

B. Des solutions équimoléculaires de divers sels de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol ne diffusent pas, en eau distillée (diffusion libre), avec la même rapidité.

J. Régnier et A. Quevauviller ont effectué des essais de diffusion libre (63), pour tenter d'expliquer par la mise en évidence de différences dans les propriétés physico-chimiques des solutions de divers sels d'un même alcaloïde, les différences pharmacodynamiques que présentent ces solutions. La rapidité de diffusion d'un corps étant en rapport avec la grosseur et la forme de sa molécule, et ces caractères intervenant dans la capacité de « perméation » à travers la couche limitante cellulaire, il était indiqué d'étudier la diffusion, dans l'eau, des divers sels en cause.

Après l'échec de multiples essais dû à une insuffisante indépendance des dispositifs expérimentaux vis-à-vis des ébranlements et des changements de température, ces auteurs se sont ralliés à la technique suivante, dans laquelle les ébranlements sont très atténués par la fixation des appareils à un mur de soutien, et dans laquelle l'influence des variations de température est momentanément écartée par la mise en jeu, simultanée, de trois expériences comparatives, ces expériences pouvant être faites soit avec le même sel, soit avec des sels différents.

D'une façon générale, chacune des expériences consistait à introduire, très doucement, une quantité donnée d'une

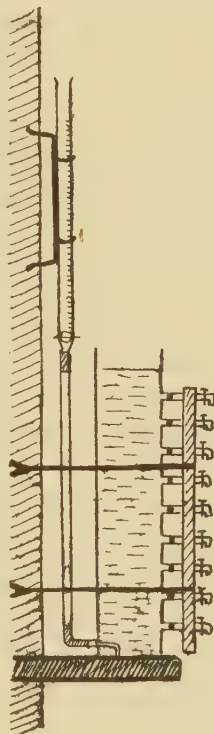
solution, de titre moléculaire défini, d'un sel de para-amino-benzoyldiéthylaminoéthanol (base de la novocaïne) à la partie inférieure d'une masse d'eau distillée, en repos complet ; puis, après un certain temps, à doser, à différents niveaux, la concentration en base. Ils obtenaient ainsi une courbe de répartition, présentant une exactitude suffisante pour permettre de comparer entre elles, les rapidités de diffusion des différents sels, mesurées dans des expériences simultanées.

Du point de vue pratique, ils procédaient de la façon suivante : 10 cm³ de solution M/200 (soit 11 mgr. 80 de base) étaient introduits, en vingt-cinq à trente minutes, à l'aide d'une burette de 25 cm³ terminée par un fin tube capillaire, au bas d'une éprouvette, graduée sur 50 cm., contenant un litre d'eau distillée, de pH 5,8-5,9. Après quinze heures d'attente, ils effectuaient, à l'aide de 9 tuyaux de prise placés de 5 en 5 cm., le prélèvement des 9 tranches supérieures, puis on prélevait, par simple siphonage, la tranche inférieure.

Dans chacun des 10 prélèvements, de 100 cm³ chacun, était effectué, par la méthode colorimétrique de Chéramy (11), le dosage de la base par comparaison avec une solution de base novocaïne à 0 mgr. 866 pour 100 cm³ (1/100.000 en chlorhydrate).

A l'aide de trois montages identiques (burette, éprouvette, robinets de prise), disposés côte à côte et soutenus solidai-
rement par des bâtis scellés au mur, trois expériences simultanées étaient faites.

Après avoir vérifié que ces essais simultanés, avec la même solution saline, à des pH différents (pour le chlorhy-



drate, les essais ont été faits de pH 4 à pH 8,5), donnaient des résultats suffisamment voisins, J. Régnier et A. Quevauviller ont opéré avec les solutions de sels différents sans égalisation de leur pH, les pH étant compris dans l'intervalle étudié, ceci pour ne pas faire varier artificiellement la tension superficielle de chacune des solutions.

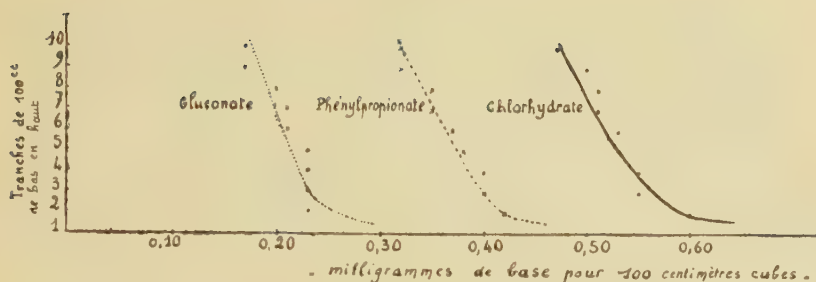
Pour atténuer les différences provenant de l'appareillage ou de la succession des prélèvements, chaque expérience complète (trois essais simultanés) était recommencée trois fois, mais en alternant chaque fois l'ordre des différentes solutions, de telle sorte que chaque résultat partiel soit obtenu avec chacun des montages, avec tout ce que cela comporte comme particularités d'appareil, de situation, d'opération, etc... Les résultats finaux représentent donc les moyennes des trois résultats partiels obtenus à des jours aussi rapprochés que possible, mais séparés, cependant, en raison des nécessités de l'expérimentation et du nettoyage, par des intervalles de quarante-huit heures.

Nous donnons dans les tableaux suivants, en milligrammes, pour chaque tranche de 100 cm³, les résultats obtenus par ces auteurs en juillet et en août 1939.

Essais des 20-23-25 juillet. — Durée de la diffusion : 15 heures. Températures maxima et minima des premier, deuxième et troisième jours : 22°-20° ; 20°-18° ; 20°-18°.

TABEAU XII

Tranches de 100 cm ³ de bas en haut	Chlorhydrate	Gluconate	Phénylpropionate
1 ^{re}	6 milligr. 60	9 milligr. 40	8 milligr. 20
2 ^e	0 milligr. 60	0 milligr. 23	0 milligr. 42
3 ^e	0 milligr. 55	0 milligr. 23	0 milligr. 40
4 ^e	0 milligr. 55	0 milligr. 23	0 milligr. 40
5 ^e	0 milligr. 53	0 milligr. 23	0 milligr. 38
6 ^e	0 milligr. 53	0 milligr. 21	0 milligr. 37
7 ^e	0 milligr. 51	0 milligr. 21	0 milligr. 35
8 ^e	0 milligr. 51	0 milligr. 20	0 milligr. 35
9 ^e	0 milligr. 50	0 milligr. 17	0 milligr. 32
10 ^e	0 milligr. 47	0 milligr. 17	0 milligr. 32
Total	11 milligr. 35	11 milligr. 28	11 milligr. 51

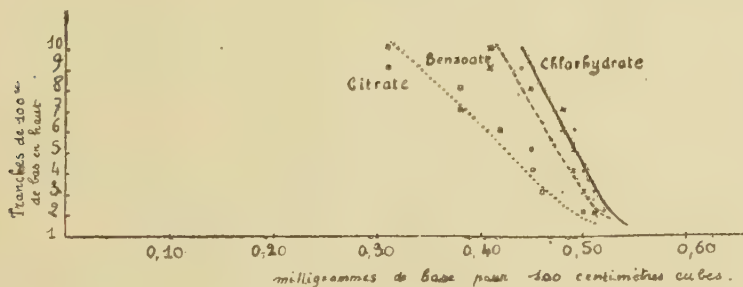


COURBE 4.

Essais des 28-31 juillet et 2 août. — Durée de la diffusion : 15 heures. Températures maxima et minima des premier, deuxième et troisième jours : 23°-20° ; 21°-19° ; 20°-18°.

TABLEAU XIII

Tranches de 100 cm ³ de bas en haut	Chlorhydrate	Citrate	Benzoate
1 ^{re}	7 milligr. 30	7 milligr. 60	7 milligr. 30
2 ^e	0 milligr. 52	0 milligr. 50	0 milligr. 51
3 ^e	0 milligr. 51	0 milligr. 46	0 milligr. 50
4 ^e	0 milligr. 50	0 milligr. 45	0 milligr. 49
5 ^e	0 milligr. 49	0 milligr. 45	0 milligr. 49
6 ^e	0 milligr. 49	0 milligr. 42	0 milligr. 48
7 ^e	0 milligr. 48	0 milligr. 38	0 milligr. 45
8 ^e	0 milligr. 45	0 milligr. 38	0 milligr. 45
9 ^e	0 milligr. 44	0 milligr. 31	0 milligr. 41
10 ^e	0 milligr. 44	0 milligr. 31	0 milligr. 41
Total	11 milligr. 62	11 milligr. 26	11 milligr. 52



COURBE 5.

Conclusions. — De ces résultats et des courbes qui les traduisent, J. Régnier et A. Quevauviller ont dégagé un certain nombre de faits :

1. Les quantités totales de base retrouvées sont toutes un peu inférieures à la quantité (11 mgr. 80) introduite. La méthode de dosage semble donc soumise à une légère cause d'erreur par défaut.

2. Les résultats obtenus, dans les deux séries d'essais, avec le chlorhydrate, sont voisins, mais non absolument superposables. Ce fait confirme la nécessité de ne comparer que les résultats d'expériences faites simultanément.

3. Dans la première série d'expériences, les rapidités de diffusion des différentes solutions sont assez distinctes et s'ordonnent en décroissant, de la façon suivante : chlorhydrate > phénylpropionate > gluconate.

Dans la seconde série, elles sont assez voisines et s'ordonnent suivant la série : chlorhydrate > benzoate > citrate.

4. Le sel minéral occupe ici, une place privilégiée, conformément aux résultats trouvés précédemment dans l'étude du passage à travers la membrane de cellophane des différents sels de la base novocaïne.

Bien que les lois de la diffusion, énoncée par W. Kopaczewski (36, 37) se trouvent extrêmement compliquées par la présence de membranes inertes, Graham, dans ses expériences, a montré que la dialyse marche de pair avec la diffusion : il est donc intéressant de constater des résultats identiques de part et d'autre. En effet, nous trouvons dans les essais de diffusion libre de J. Régnier et A. Quevauviller des groupes de sels se succédant d'une façon analogue.

C. Influence de la constitution chimique des bases anesthésiques locales sur leur passage à travers une membrane de cellophane.

Après avoir étudié l'influence de divers facteurs sur le passage du chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylami-

noéthanol, et constaté que les divers sels de cette même base la laissent passer avec des rapidités différentes, il était indiqué d'étudier les passages à partir des mêmes sels (chlorhydrates) de diverses bases anesthésiques locales.

Nous avons donc mis simultanément en expérience les chlorhydrates des bases :

méthylbenzoylécgonine (cocaïne);
paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne);
benzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (stovaïne);
butyloxyinchoninate de diéthylidenediamide (percaïne).

Les solutions (100 cm³) mises en expérience, dans le tube D, étaient équimoléculaires, M/20, préparées dans l'eau distillée de pH 5,6, et elles-mêmes de pH, 4,5-4,7; la température du laboratoire était 27°; le nombre d'agitations: 130 par minute; la membrane de cellophane: n° 400, à 40 gr. au mètre carré.

Le dosage des quantités de base, ayant passé dans les 100 cm³ d'eau distillée (pH 5,6) du tube G, était effectué par la méthode générale d'Abildgaard (1).

Le tableau suivant (tableau 14) représente les résultats obtenus, c'est-à-dire, d'une part, les quantités en gramme pour 100 de bases, exprimées en chlorhydrates, passées dans le tube G, et, d'autre part, les fractions de molécules du sel alcaloïdique qui correspondent à ces quantités.

Conclusions. — De ces résultats, il semble que nous puissions tirer les déductions suivantes :

1. Si nous considérons l'ordre dans lequel passent les molécules de base à partir des différents chlorhydrates, c'est-à-dire en allant du passage le plus rapide au plus lent, à la huitième heure :

percaïne > cocaïne > stovaïne > novocaïne,

nous retrouvons à peu près l'ordre d'activité pharmacodynamique des anesthésiques locaux, étudiés par J. Régnier

dans ses travaux sur les muqueuses, en particulier sur la cornée de lapin (51).

Pourtant les différences qui séparent les activités des divers corps (sauf pour ce qui concerne le rapprochement stovaine-novocaïne) sont nettement plus grandes que celles qui séparent les rapidités de passage des bases.

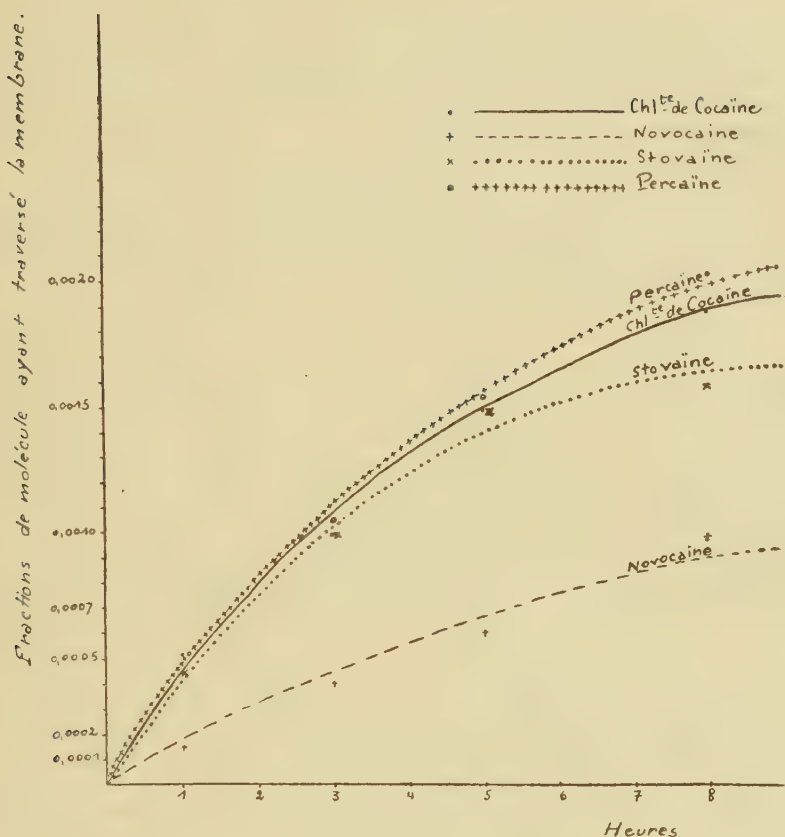
Plusieurs auteurs, en étudiant le passage de divers anesthésiques locaux à travers des membranes de collodion riciné, additionnées ou non de lécithine et de cholestérine, se sont proposés de vérifier sur de telles membranes, les conceptions de Meyet et Overton basées sur l'existence d'une couche lipoidique à la surface de la cellule, dans laquelle la base alcaloïdique est seule nettement soluble.

Nous citerons les recherches de E. Fourneau et de ses collaborateurs (20, 21, 22), les essais de Thieulin (68) et de J. Sivadjan (67) qui semblent admettre que la vitesse de passage d'un anesthésique est proportionnelle à son pouvoir anesthésique.

TABLEAU XIV.

Passage à travers la membrane de cellophane n° 400 de chlorhydrates de différentes bases anesthésiques locales à partir de solutions M/20.

	Chlorhydrate de cocaïne Poids moléculaire : 339		Novocaïne Poids moléculaire : 272		Stovaine Poids moléculaire : 271		Percaïne Poids moléculaire : 379	
	Gramme pour 100	Molécule	Gramme pour 100	Molécule	Gramme pour 100	Molécule	Gramme pour 100	Molécule
Après 1 heure . .	0,18	1 1.880	0,04	1/6.800	0,12	1/2.176	0,20	1/1.895
Après 3 heures . .	0 35	1 968	0,12	1/2.266	0,28	1/954	0,39	1/952
Après 5 heures . .	0,52	1 640	0,19	1/1 431	0,42	1/647	0,58	1 644
Après 8 heures . .	0,65	1/521	0,28	1/971	0,49	1/549	0,77	1/487



COURBE 6.

2. L'ordre des rapidités de passage ne suit pas celui des poids moléculaires, puisque ce sont les molécules de bases percaïne, cocaïne, les plus lourdes, qui passent le plus vite et que les bases stovaine et novocaïne, de poids moléculaires très voisins, passent avec des vitesses différentes. La constitution de la base a donc une importance primordiale.

3. Il semble, en comparant les formules chimiques des corps étudiés, que nous soyons en droit de présenter les conclusions suivantes :

a) Les doubles chaînes cycliques de la cocaïne et de la

percaïne semblent plutôt favoriser qu'entraver le passage.

b) La constitution de l'acide étherifiant la fonction alcool des aminoalcools, bases de la novocaïne et de la stovaïne, semble jouer un rôle important.

Il semble qu'on puisse, au moins en partie, attribuer à la fonction amine libre de l'acide paraaminobenzoïque, entrant dans la préparation de la novocaïne, la lenteur particulière du passage de cet anesthésique local.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les essais de dialyse à travers les membranes de cellophane, que nous exposons ici, ont été effectués, sur les conseils de J. Régner, pour essayer de comprendre, par la mise en évidence de différences dans les propriétés physico-chimiques des solutions de divers sels d'un même alcaloïde, le para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, les différences pharmacodynamiques que présentent ces solutions.

Après avoir établi nos méthodes de travail, par le choix de techniques de dosage et d'appareillage, nous avons étudié l'influence qu'exercent, sur le passage du chlorhydrate de novocaïne, les diverses conditions expérimentales : durée du passage, concentration du sel, addition de NaCl, variation du pH, variation de la température, variation de l'épaisseur de la membrane.

Nos essais ont porté ensuite sur les divers sels du para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol : nous avons étudié l'influence de l'acide combiné à cette base sur son passage à travers la membrane de cellophane.

Nous avons terminé par l'étude de la comparaison des rapidités de passage des chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales.

Les résultats obtenus nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

A) Si nous considérons, tout d'abord, les essais préliminaires, nous constatons que :

1. Dans la dialyse du chlorhydrate de novocaïne, il y a passage concomitant, et en proportions équivalentes de la base et du chlore. C'est vraisemblablement la molécule entière, ou les ions dans les proportions moléculaires qui passent à travers la membrane.

Cette constatation vient à l'appui de la théorie, d'après laquelle, l'activité pharmacodynamique d'un sel d'alcaloïde appartient au sel tout entier et non pas seulement à la base alcaloïdique seule.

2. L'addition de NaCl, comme l'addition d'HCl, diminue nettement la quantité de base alcaloïdique ayant traversé. Si l'on admet, comme probable, un recul d'ionisation, il semble donc qu'on puisse conclure que les molécules passent bien, mais qu'elles passent moins vite que les ions.

Par contre, l'addition de NaOH, qui se traduit par une libération de l'alcaloïde-base, ne modifie guère le passage, et nous ne trouvons pas, ici, l'explication du phénomène connu, d'après lequel l'activité pharmacodynamique d'un anesthésique local est augmentée par l'alcalinisation.

Ainsi que nous pouvions le prévoir, l'élévation de température augmente nettement le passage, tandis que l'épaisseur de la cellophane ralentit la vitesse de passage.

B. Si nous considérons la comparaison des rapidités de passage de la base-novocaïne à partir de ses divers sels, nous tirons les conclusions suivantes :

1. La novocaïne-base passe avec des vitesses différentes à travers la membrane suivant l'acide qui la salifie, et si nous considérons les différents sels, en allant du plus rapide au plus lent, nous avons l'ordre suivant :

Chlorydrate, salicylate, phénylpropionate, phénylacétate, isobutyrate, benzoate, tartrate, gluconate, citrate.

Les sels formés d'acide ayant des groupements alcooliques ou des groupements acides supplémentaires ralentissent particulièrement la vitesse de passage. La constitu-

tion particulière de ces acides a donc un rôle primordial.

Nous retrouvons, ici, les trois groupes de sels souvent signalés dans les recherches de J. Régnier et de ses collaborateurs :

- a) chlorydrate,
- b) benzoate, phénylacétate, phénylpropionate, isobutyrate ;
- c) tartrate, citrate, gluconate.

Nous voyons de plus, que conformément aux résultats trouvés dans les essais de diffusion libre, le sel de l'acide minéral occupe encore ici une place privilégiée, qui ne cadre pas avec celle, intermédiaire, qu'il occupe dans les essais pharmacodynamiques effectués sur différents organes vivants, animaux ou végétaux.

C. — Enfin, des résultats obtenus sur les passages des chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales, à travers la membrane de cellophane, nous pouvons tirer les déductions suivantes :

1. Si nous considérons l'ordre dans lequel passent les molécules de base à partir des différents chlorhydrates, c'est-à-dire en allant du passage le plus rapide au plus lent, à la huitième heure :

percaïne > cocaïne > stovaïne > novocaïne,

nous retrouvons à peu près l'ordre d'activité pharmacodynamique des anesthésiques locaux étudiés, en particulier sur les muqueuses [cornée du lapin] (51).

2. L'ordre des rapidités de passage ne suit pas celui des poids moléculaires, donc la constitution de l'acide a une importance de premier ordre.

3. Il semble, en comparant les formules chimiques des corps étudiés, que nous soyons en droit de présenter les conclusions suivantes :

- a) Les doubles chaînes cycliques de la cocaïne et de la

percaïne semblent plutôt favoriser qu'entraver le passage.

b) La constitution de l'acide étherifiant la fonction alcool des amino-alcools, bases de la novocaïne et de la stovaïne, semble jouer un rôle important.

Il semble qu'on puisse, au moins en partie, attribuer à la fonction amine libre de l'acide paraaminobenzoïque, entrant dans la préparation de la novocaïne, la lenteur particulière du passage de cet anesthésique local.

Vu : Le Président de la thèse,
A. GORIS.

Vu : le Doyen,
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABILDGAARD (J.). — Die Zersetzung der Novocaïnlösungen bei sterilisierung und Lagerung. *Pharmac. Acta Helvetica*, février 1935, n° 23, **10**, p. 38.
2. ABILDGAARD (J.) et CHOU (S. A.). — Studier over Injektionsmedicin ; II. Novocain-opløsningsrønderdeling ved sterilisering og ved Opbevaring. *Dansk Fidskrift for Farmaci*, 1931, **5**, p. 129.
3. ANSELMINO (K. J.). — Untersuchungen über die Durchlässigkeit künstlicher kolloïdaller Membranen. *Biochem. Zeitschr.*, 1927, **192**, p. 390.
4. — Versuche über Permeabilität und Narkose. *Pflüger's Archiv.*, 1928, **220**, 524.
5. BETHE (A.) und TOROPOFF (Th.). — Über elektrolytische Vorgänge an Diaphragmen. *Ebenda*, 1915, **89**, 597.
6. BIGELOW (S. L.) and GEMBERLING (A.). — Collodion membranes. *J. amer. chem. soc.*, 1907, **29**, 1576.
7. BLÜH (Otto von). — Die hydratation. *Protoplasma*, 1928, **t. 3**, p. 81.
8. BRINKMANN (R.) und SZENT-GYÖRGYI (A. V.). — Studien über die physikalisch-chemischen Grundlagen der vitalen Permeabilität ; I-III. *Ebenda*, 1923, 139, 261, 270, 274.
9. CHANOS (A. M.). — Recherches expérimentales sur les contacts liquides. Thèse Sc. Physiques, 1906, Lyon.
10. — De l'action électrogène des membranes. *C. R. Soc. biol.*, 1926, **495**, p. 852.
11. CHÉRAMY (P.). — Sur un titrage colorimétrique de novocaïne. *Journ. Pharm. Chim.*, 1924, 7^e s., **30**, p. 408.
12. CHOUCROUN (M^{lle} F.). — Electrification d'adsorption. Colloïdes et membranes. Thèse Doct. es. Sc., 1923. Paris.

13. — Perméabilité sélective des membranes. Influence du calibre de leurs interstices. C. R. Ac. Sc., 1927, **185**, p. 502.
14. — Perméabilité sélective des membranes. Influence de la mobilité des ions sur la polarisation. C. R. Ac. Sc., 1928, **186**, p. 1548.
15. — Perméabilité sélective et polarisation des membranes. C. R. Ac. Sc., 1932, **194**, p. 1651.
16. COLLANDER. — Uber die Permeabilität von Kollodium membranen. Soc. sci. Fennica Comm. biol., 1926, **II**, Nr. 6.
17. DUCLAUX (M. E.). — Sur la tension superficielle dans la série des alcools et des acides gras. Ann. chim. et phys., 1878, **t. 13**, p. 76.
18. FISCHER (M. H.). — Uber die Analogie zwischen der Wasserabsorption durch Fibrin und durch Muskel. Pflüger's Archiv., 1908, **124**, 69.
19. — Das Oedem als colloïd. chemische Problem, 1910, Dresden, Th. Steinkopff, edit.
20. FOURNEAU (E.) et FOUARD. — Essais sur des membranes lipoides artificielles. Presse médicale, 1914, n° 1, p. 4.
21. FOURNEAU (E.) et SAMDEAHL. — Sur deux nouvelles séries d'anesthésiques locaux dérivés de la pipérazine. Bull. soc. chim., 1930, **t. 47**, p. 1003.
22. FOURNEAU (E.) et VULQUIN. — Sur le passage des médicaments en solution aqueuse à travers des membranes lipoides. Bull. Soc. Chim., 1918, **t. 23**, p. 201.
23. FRIEDMANN (Leo) and SHEARER (W. N.). — The effect of non-electrolytes upon Diffusion in gelatin gels. Journ. Amer. Chem. Soc., 1934, **t. 56**, p. 1323.
24. FUJITA (A.). — Untersuchungen über elektrische Erscheinungen und Ionendurchlässigkeit von Membranen. I. Die Potentialdifferenz an der Apfelschale. Biochem. Zeitschr., 1925, **158**, 11.
25. — Untersuchungen über elektrische Erscheinungen und Ionendurchlässigkeit von Membranen. III. Potentiale an Pergament-membranen. Ebenda, 1925, **159**, 370.
26. — Untersuchungen über elektrische Erscheinungen und Ionendurchlässigkeit von Membranen. V. Ebenda, 1925, **162**, 245.

27. GELLHORN (E.). — Neuere Ergebnisse der Physiologie, 1926, Leipzig, F. C. W., Vogel edit.
28. GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). — La Perméabilité en Physiologie et en Pathologie générale, 1936. Paris. Masson, édit.
29. GIRARD (P.). — Osmose et diffusion d'ions à travers un septum polarisé. Journ. Chim. Phys. 1919, **17**, p. 394.
30. — Essai d'un schéma physique de l'hémi-perméabilité des cellules vivantes aux ions. C. R. Ac. Sc. 1914, **t. 159**, p. 376.
31. — GROS (O.). — Uber Narkotika und Lokalanæsthetika. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, **62**, 380. *Ibid.*, 1910, **63**, 80. *Ibid.*, 1912, **66**, 126. *Ibid.*, 1912, **67**, 132.
32. GUÉNIN (J.). — Contribution à l'étude du gonflement des gels en présence de solutions alcaloïdiques. Influence de l'acide qui salifie les bases anesthésiques locales. Thèse Doct. Pharm. 1939, Paris.
33. HOFMEISTER (F.). — Zur Lehre Von der Wirkung der Salze. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1891, **28**, 210.
34. HOMES (M. V.). — Recherches sur la perméabilité cellulaire des algues marines. Arch. de Zool. exp. et gen., 1933, **75**.
35. HRYNAKOWSKI (M. C.). — L'influence du pH sur la vitesse de diffusion de l'ion Cl à travers les membranes de colloïdion. — Bull. soc. Chim. biol., 1933, **t. 15**, p. 1146.
36. KOPACZEWSKI (W.). — Traité de Biocolloïdologie, 1930, **tome 1**, p. 80-81. Paris, Gauthier-Villars, édit.
37. — Traité de Biocolloïdologie, 1934, **tome 4**, p. 239-248. Paris, Gauthier-Villars, édit.
38. KÜTHY (A. Von). — Uber die Wirkung oberflächen aktiver stoffe auf die Gelatine, Biochem. Zeitschr, 1932, **244**, 319.
39. LOEB (J.). — The mechanism of the diffusion of electrolytes through the membranes of living cells. Journ. of Biol. Chem., 1916, **27**, 339.
40. MESTREZAT (W.) et GARREAU (Y.). — Représentation des échanges ioniques dans les tissus. C. R. Soc. biol., 1925, **92**, 1439.
41. — Contribution expérimentale à l'étude du transport des électrolytes. Mobilisation des ions par échanges inter-

- moléculaires. C. R. Acad. Sc., 1925. Paris, **180**, 1069, 1266.
42. — Vitesse de diffusion des ions à travers un septum dans ses rapports avec la présence de molécules extérieures susceptibles de fournir des ions d'échange. Ann. de Physiol., 1925, **1**, 212.
43. MICHAËLIS (L.). — Contribution to the theory of permeability of membranes for electrolytes. J. Gen. Physiol., 1925, **8**, 33.
44. — Die Permeabilität von Membranen. Naturwiss., 1926, **14**, 33.
45. MOMMSEN (H.). — Versuche über den Einflub der Wasserstoffionenkonzentration auf die Dialysegeschwindigkeit. Z. physik. Chem., 1925, **118**, 347.
46. MOND (R.) et HOFFMANN (F.). — Untersuch. an künstlichen Membranen, die elektiv anionenpermeabel sind. Ebenda, 1928, **220**, 194.
47. — Weitere Untersuchungen über die Membranstruktur der roten Blutkörperchen. Die Beziehungen zwischen Durchlässigkeit und Molekularvolum. Ebenda, 1928, **219**, 467.
48. OSTWALD (W.). — Manipulations de chimie colloïdale, 1924, traduction E. Vellinger. Paris, Gauthier-Villars, édit.
49. PERRIN (J.). — Mécanisme de l'électrisation de contact et solutions colloïdales. Journ. Chim. Phys., 1904, **2**, p. 601 et suiv.
50. RÉGNIER (J.). — Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique : « Anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne ». Thèse Doct. Sc. Nat. 1925. Paris.
51. — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Thèse Doct. Méd., 1929. Paris, A. Brulliard, éd., Saint-Dizier.
52. RÉGNIER (J.) et DAVID (R.). — Influence de la concentration en ions H et du pouvoir tampon de solutions salines de chlorhydrate de cocaïne sur le maintien de l'activité physiologique au cours de la stérilisation et du vieillissement. Bull. Sc. Pharm., 1933, **40**, 650.
53. — Sur le maintien de l'activité physiologique des solu-

- tions de chlorhydrate de cocaïne. Bull. Sc. Pharm., 1934, **41**, 321.
54. — De la tension superficielle de divers sels de paraaminobenzol-diéthyl-aminoéthanol (base de la novocaïne) en solutions aqueuses, équivalentes en base. C. R. Soc. Biol., 1938, **127**, 1223.
55. — Influence de l'anion combiné à la base cocaïne sur l'activité anesthésique de cet alcaloïde. C. R. Ac. Sc., 1935, **200**, 1428.
56. RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et BAZIN (S.). — Influence de l'acide combiné à la cocaïne sur l'action exercée par cet alcaloïde sur les feuilles d'*Elodea canadensis*. Quelques remarques à propos des « actions toxiques potentielles ». C. R. Soc. biol., 1939, **131**, 229.
57. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.) et DAVID (R.). — Des propriétés anesthésiques de nouveaux sels de paraaminobenzoyl-diéthylaminoéthanol. Utilisation clinique du phénylpropionate et de l'isobutyrate. Anesth. et Analg., 1936, **2**, 267.
58. RÉGNIER (J.), LAMBIN (S.) et SZOLLOSZ (E.). — Données générales sur la mesure, le calcul et l'expression du pouvoir toxique des substances médicamenteuses. Journ. Physiol. et Path. génér., 1937, **35**, 329, 348, 709, 721, 950.
59. RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). — Stabilisation des paramètres de l'excitabilité du tronc nerveux moteur en milieu privé d'électrolytes. Application à l'étude quantitative de l'activité comparée du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Bull. Sc. Pharm., 1936, **43**, 401.
60. — De l'influence de la nature de l'acide sur l'action qu'exercent, sur le nerf moteur, différents sels de la base novocaïne et de morphine ; comportement qualitatif différent selon les concentrations. C. R. Ac. Sc., 1937, **205**, 251.
61. — Influence exercée sur l'inhibition du muscle strié (gastrocnémien de *Rana esculenta*) par le chlorhydrate de cocaïne. Comparaison avec les chlorhydrates de diverses bases anesthésiques locales. Anesth. et Analg., 1938, **4**, 489.
62. — Action de divers sels de paraaminobenzoyldiéthyla-

- minoéthanol, sur les filaments mycéliens de l'*Ascoïdea rubescens* (Brefeld). C. R. Soc. biol., 1939, **131**, 68.
63. — Des solutions équimoléculaires de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol ne diffusent pas, en eau distillée (diffusion libre), avec la même rapidité. C. R. Soc. biol., 1939, **131**, p. 219.
64. RISSE (O.). — Über die Durchlässigkeit von Kollodium und Eiweissmembranen für einige Ampholyte. II. Quellungseinflüsse. Pflüger's Arch., 1926, **213**, 685.
65. RYSELBERGHE (A. Van). — Influence de la température sur la perméabilité du protoplasma vivant pour l'eau et les substances dissoutes. Rec. de l'Inst. botan., 1902, Bruxelles, **5**, 226.
66. SCHMENGLER (F. E. Von). — Über die Permeabilität getrockneter Kollodium membranen für Aminosäuren im Vergleich zu organischen Nichteletkrolyten Pflüger's Arch., 1933, **t. 232**, p. 591.
67. SIVADJAN (J.). — Anesthésie et perméabilité. Bull. Sc. Pharm. 1933, **45**, 292.
68. THIEULIN (R.). — Recherches sur le passage des différents sels de syncaïne à travers les membranes imperméables aux sels minéraux. C. R. Soc. biol., 1920, **83**, p. 1347.
69. TINKER (Fr.). — The microscopic structure of semipermeables membranes and the part played by surface forces in osmosis. Proc. Roy. Soc. London, 1916. **A 92**, 357.
70. VLÈS (F.). — Cours de physique biologique, **tome 1**, p. 179. « L'osmose et les propriétés liées à la concentration moléculaire des solutions » 1927. Paris, Vigot, édit.
71. WHITE (H. L.), MONAGHAN (B.) et URBAN (Fr.). — Electrical factors influencing the rate of filtration of aqueous electrolyte solutions through cellophane membranes. J. Gen. Physiol., 1935, **t. 18**, p. 515.
72. ZSIGMONDY (R.). — Kolloïdchemie, 1925, Leipzig.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7

CHAPITRE I

Données bibliographiques.

Travaux sur la perméabilité des membranes artificielles : influence de différents facteurs	11
Travaux de J. Régnier et de ses collaborateurs	18

CHAPITRE II

Techniques suivies. Essais préliminaires.

Membranes de cellophane	21
Techniques de dosage de la base novocaïne	22
Description du dialyseur	28
Influence de divers facteurs sur la dialyse du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol	29
a) Influence de la durée de l'expérience	29
b) Influence de la concentration de la solution	31
c) Influence de l'addition de NaCl	34
d) Influence du pH	36
e) Influence de la température	37
f) Influence de l'épaisseur de la cellophane	39
Conclusion	42

CHAPITRE III

Etude comparative de la perméabilité de la membrane de cellophane en présence de solutions de différents sels de diverses bases anesthésiques locales.

A. Influence de l'acide combiné au paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur le passage de cette base à travers une membrane de cellophane	46
Conclusion	48

B. Des solutions équimoléculaires de divers sels de paraamino-benzoyldiéthylaminoéthanol ne diffusent pas, en eau distillée (diffusion libre) avec la même rapidité (J. Régner et A. Quevauviller) . .	50
Conclusion	54
C. Influence de la constitution chimique des bases anesthésiques locales sur leur passage à travers une membrane de cellophane . . .	54
Conclusions	55
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	59
BIBLIOGRAPHIE	63

